This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 4 576 233

Digitized by Google

Digitized by Google

THE LIBRARY
OF
THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA

PRESENTED BY
PROF. CHARLES A. KOFOID AND
MRS. PRUDENCE W. KOFOID

Digitized by Google

Digitized by Google

Ehrlich's Seitenkettentheorie

und

ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse.

Zusammenfassende Darstellung.

Von

Prof. Dr. **Ludwig Aschoff,**
Göttingen.

Mit 1 Tafel und 16 Abbildungen im Text.

Abdruck aus:
Zeitschrift für Allgemeine Physiologie.
Herausgegeben von Prof. Dr. **Max Verworn** in **Göttingen.**
I. Band, III. Heft, 1902.

Anastatischer Neudruck der Ausgabe von 1902.

Jena,
Verlag von Gustav Fischer.
1905.

Digitized by Google

Uebersetzungsrecht vorbehalten.

Digitized by Google

K-QR185

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Teil.

Historische Entwickelung der EHRLICH'schen Seitenkettentheorie . . . . . 1 - 69.
EHRLICH's Untersuchungen über die Bindung von Toxin und Antitoxin . 1 —
EHRLICH's Untersuchungen über den Aufbau der Toxine (Toxoide, Toxone) . . . . . 4 - 72.
EHRLICH's Schlußfolgerungen und Aufstellung der Seitenkettentheorie für die Antitoxinbildung . . . . . 11 - 79.
Ausdehnung der Seitenkettentheorie auf die Hämolysinbildung . . . . . 15 - 83.
Ausdehnung der Theorie auf die Agglutinine und Coaguline. Schlußbetrachtungen . . . . . 20 - 88.

II. Teil.

Weiterer Ausbau der Theorie und die ihr gemachten Einwände 25
Die Toxine und Antitoxine, Fermente und Antifermente 25
Gesetz der chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin im Reagenzglase 25
Abstammung der Antitoxine von den Toxinen 32
Abstammung der Antitoxine von den Körperzellen 34
Werden die Toxine an die giftempfindlichen Zellen gebunden? . . . 34
Werden von diesen giftempfindlichen Zellen auch die Antitoxine geliefert? 35
Werden die Antitoxine auch von anderen als den giftempfindlichen Zellen gebildet? 37
METSCHNIKOFF's Phagocytentheorie 42
Inkubationszeit 43
Aufbau der Toxine 48
Antifermente 51
Cytolysine, Hämolysine etc. 51
Hämolysine und Bakteriolysine 51
Die Hämolysine normaler Sera ebenso gebaut wie die der Immunsera 52
Vielheit der Immunkörper (Zwischenkörper) im normalen und im Immunserum 53
Isolysine, Autolysine, Antiisolysine 54
Vielheit des Rezeptorenapparates der roten Blutkörperchen und ihre Beziehungen zu den differenten Immunkörpern 55
Antiimmunkörper 57
Antikomplemente 59
Komplementoide 61
Vielheit der Antiambozeptoren in den Antihämolysinen 62
Weitere Beweise für die Vielheit der Ambozeptoren, sowohl ihrer cytophilen wie complementophilen Gruppe 65
Vielheit der Komplemente 65

Digitized by Google

M355509

Seite

Künstliche Steigerung und Minderung des Komplementgehaltes der Sera. Versuche, für die Immunsera genügende Mengen passender Komplemente zu finden 67
Aufhebung der normalen und künstlich erzeugten baktericiden Kräfte der Sera durch Antikomplemente 70
Aviditätsverhältnisse zwischen Zellen, Immunkörper und Komplement 73
Die von den Bakterien gebildeten Hämolysine 73
Die übrigen Cytotoxine 75
Verschiedene Arten von Cytotoxinen 75
Anticytotoxine 76
Isocytotoxine 77
Autocytotoxine 78
Constitution der Cytotoxine. Vergleich mit den Fermenten. Trypsin und Enterokynase 81
Die der Hämolysintheorie gemachten Einwände 88
Die Anwesenheit zweier Körper bei der hämolytischen Wirkung normaler Sera bestritten 89
Die Vielheit der Alexine bestritten 91
Verschiedenheit der im normalen hämolytischen Serum und im Immunserum vorhandenen Hilfskörper (Zwischenkörper, Ambozeptoren) 95
BORDET's Auffassung von der Wirkung der Immunkörper. La substance sensibilisatrice 96
Versuche, die Alexinwirkung auf einfache osmotische Druckschwankungen zurückzuführen 101
Abstammung der Cytotoxine. METSCHNIKOFF's Phagocytentheorie . 103
METSCHNIKOFF's Einteilung der Leukocyten; ihre Bedeutung; Makrophagen und Mikrophagen 103
Abstammung der Alexine (Makrocytase) in den hämolytischen Sera 104
Abstammung der Immunkörper in den hämolytischen Sera . . . 108
Abstammung der Antiimmunkörper 109
Abstammung der Alexine (Mikrocytase) in den baktericiden Sera 110
Abstammung der Immunkörper in den baktericiden Sera . . . 115
Vergleich der METSCHNIKOFF'schen Theorie mit der Seitenkettentheorie 115
Agglutinine und Coaguline 117
Agglutinine 117
Identität der Agglutinine und Immunkörper 119
Herkunft der Agglutinine 121
Coaguline 122
Beziehungen der Agglutinine, Coaguline, Antitoxine zu den Eiweißkörpern des normalen Serums 128
Die Immunisierung mit Toxin-Antitoxingemischen. Wie verläuft der aktive Immunisierungsprozeß gegen Toxine, tierische Zellen etc.? . . . 133
Uebertragung der Antikörper durch die Milch, placentaren Kreislauf etc. auf die Nachkommenschaft 136
Litteratur 139

Digitized by Google

Sammelreferate.

Nachdruck verboten.

Ehrlich's Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse.

Zusammenfassende Darstellung.

Von Ludwig Aschoff, Privatdocent in Göttingen.

Mit 16 Abbildungen.

I. Teil.

Historische Entwickelung der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie.

Ehrlich's Untersuchungen über die Bindung von Toxin und Antitoxin.

Als im Jahre 1890 Behring die wichtige Entdeckung mitteilte, daß man durch die Injektion des zellenfreien Serums der gegen Diphtherie immunisierten Tiere andere Tiere vor der tödlichen Diphtherieinfektion retten könnte, und gemeinsam mit Kitasato über gleiche Erfolge mit dem Tetanusheilserum berichtete, verkündete er zugleich eine neue Auffassung der künstlichen Immunität:

„Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisiert sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbacillen produzieren, unschädlich zu machen."

Wenn diese Erklärung auch keineswegs, wie sich bald herausstellte, für alle Infektionskrankheiten Gültigkeit hatte, und für das Zustandekommen der Immunität in anderen Fällen auch andere Hilfskräfte des Organismus in Rechnung gebracht werden mußten, so beherrschte doch zunächst diese Lehre von den antitoxischen Kräften des Blutserums immunisierter Tiere das Feld und gab den Anlaß zu eingehenden Studien über Art und Ort ihrer Entstehung,

Digitized by Google

über die Wirkungsweise derselben auf die Toxine, und schließlich über die Toxine selbst.

Was die Wirkung der sogenannten Antitoxine auf die Toxine anbelangte, so lag der Gedanke einer direkten Zerstörung der Toxine sehr nahe. Sehr bald aber zeigte sich, daß diese Annahme nicht richtig sein konnte. BUCHNER konnte zeigen, daß Tetanus-Toxin-Antitoxingemische, die für Mäuse sozusagen „neutralisiert" waren, für Meerschweinchen noch wirksam waren, und ROUX und VAILLARD fanden, daß neutralisierte Tetanusgift-Antitoxingemische, die für gesunde Meerschweinchen unwirksam waren, auf solche Meerschweinchen, die vorher gegen den Vibrio Massauah immunisiert worden waren, giftig wirkten. Bald folgten die Untersuchungen von CALMETTE über das Antitoxin des Schlangengiftes und von WASSERMANN über das Antitoxin des Pyocyaneus-Giftes, welche zeigten, daß man aus unwirksamen Toxin-Antitoxingemischen das Toxin durch Erhitzen wieder frei machen kann, indem das weniger widerstandsfähige Antitoxin früher zerstört wird, als das Toxin. Die nunmehr wieder giftig gewordene Mischung kann durch erneuten Zusatz von Antitoxin wieder ungiftig gemacht werden (WASSERMANN).

Wenn auch diese Versuche bereits dafür sprachen, daß nicht eine direkte Zerstörung des Giftes, sondern nur eine besondere Art der Bindung durch das Antitoxin vorlag, so wurden doch alle anderen Erklärungen, besonders auch die von BUCHNER und ROUX gegebenen, daß es sich um eine Einwirkung des Antitoxins auf die Körperzellen, um eine Art schnellster Immunisierung handle, durch die wichtigen Versuche EHRLICH's mit dem Ricin und Antiricin hinfällig.

Schon 1891 hatte EHRLICH im Anschluß an seine systematischen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution der Heilmittel und der Verteilung in den einzelnen Organen und ihrer physiologischen Wirkung gezeigt, daß man auch mit pflanzlichen Giften dieselben Erscheinungen, wie mit den Bakterientoxinen hervorrufen könne. Er machte Mäuse und Kaninchen durch Verfütterung und Injektion steigender Dosen von Ricin ricinfest und konnte durch Mischung des von letzteren erhaltenen Serums mit tödlichen Dosen von Ricinlösungen dieselben unschädlich machen, so daß die Injektion dieses Gemisches nicht die geringste Reaktion bei den sonst so empfindlichen Mäusen hervorrief. In gleicher Weise immunisierte er Kaninchen und Mäuse gegen Abrin und Robin, und stellte zugleich die wichtige Thatsache fest, daß ricinfeste Tiere noch ebenso em-

Digitized by Google

pfänglich für die Wirkungen des Abrins waren wie gesunde. Bei einem Kaninchen, welches durch tägliche Ricininstallationen ins Auge soweit gebracht worden war, daß es zuletzt Tag für Tag anstandslos beliebige Mengen festen Ricins in die Conjunctiva gepulvert ertrug, erkrankte sofort mit heftiger Entzündung, als ihm eine Abrinlösung von der Stärke 1 : 10000 ins Auge geträufelt wurde. Die erzeugten Antitoxine waren also spezifische, d. h. sie wirkten nur auf das zur Immunisierung verwandte Gift, nicht auch auf andere Gifte [1]).

Auf diese Untersuchungen griff EHRLICH im Jahre 1897 zurück. Um zu beweisen, daß bei der Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin keine Mitwirkung der Körperzellen im Sinne BUCHNER's und ROUX's stattfände, setzte er das Reagensglas an die Stelle des Tierkörpers. KOBERT und STILLMARK hatten gezeigt, daß das Ricin eigentümliche Gerinnungen im Blute hervorruft, indem sich die roten Blutkörperchen zu Häufchen zusammenballen, mit einander verbacken und allmählich auf den Boden des Glases niedergeschlagen werden, während die darüberstehende Flüssigkeit wasserklar wird. Wir würden diesen Vorgang jetzt als Agglutination bezeichnen, worauf später noch zurückgekommen werden wird. Da dieses Phänomen auch in Blutgemischen, die mit Kochsalz, Kal. nitric. und sogar Kalium chlorat. gesättigt waren, auftrat, andererseits ähnliche Gerinnungsvorgänge durch Ricin auch in Fibrinlösungen hervorgerufen werden konnten, so schloß EHRLICH daraus, daß es sich nicht um eine vitale Reaktion des überlebenden Blutes handelte. Setzte er nun dem Blut statt der reinen Ricinlösung ein Gemisch von Ricin und Serum ricinfester Tiere zu, so blieb die oben erwähnte Reaktion (Agglutination der roten Blutkörperchen) aus. Da vitale celluläre Vorgänge nach EHRLICH nicht in Frage kamen, so blieb nur der Schluß übrig, daß Gift und Gegengift sich direkt und chemisch beeinflussen. Dafür sprach auch der Umstand, daß man die Wirkung einer Ricinlösung durch steigende Dosen von Heilserum graduell verringern konnte, bis schließlich völlige Unwirksamkeit eintrat. Aehnliche Beobachtungen in vitro waren bereits früher von DENYS und VAN DE VELDE für das in den Staphylokokkenkulturen enthaltene Leukocidin, welches die weißen Blutkörperchen abtötet, und sein Gegengift angestellt worden, ohne daß daraus von den Autoren die für die theoretische

1) Wie EHRLICH für die Pflanzengifte, so konnte PHISALIX und BERTRAND, sowie CALMETTE für das Schlangengift Antitoxine gewinnen.

Digitized by Google

Betrachtung so wichtigen Schlüsse gezogen worden wären. Ebenso blieb die Beobachtung von KANTHACK über die agglutinationshemmende Wirkung des Antitoxins des Schlangengiftes in ihrer Tragweite vor den EHRLICH'schen Versuchen unerkannt.

Daß auch beim Diphtheriegift und anderen bakteriellen Giften ähnliche chemische Bindungen zwischen Gift und Gegengift eintreten, war nach den früher von EHRLICH festgestellten Uebereinstimmungen in der Wirkungsweise der Pflanzengifte und Bakterientoxine wahrscheinlich. Zeigte doch das Diphterietoxin ähnliche graduelle Abschwächungen bei partieller Sättigung mit Heilserum wie die Ricinlösungen. Auch ließ sich leicht zeigen, daß zwischen der Menge des Toxins und derjenigen des Heilserums bestimmte Beziehungen bestanden, indem die doppelte Toxinmenge durch Verdoppelung des für die einfache Toxinmenge ausreichenden Heilserumzusatzes neutralisiert wurde.

Ehrlich's Untersuchungen über den Aufbau der Toxine (Toxoide, Toxone).

Schon BEHRING hatte beobachtet, daß die Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin beim Mischen derselben im Reagenzglase eintrat, und EHRLICH wandte diese Mischungsmethode für die Prüfung der Stärke der gewonnenen Heilsera an. Jedoch stellten sich bei dieser Methode der Antitoxin-Toxinmischung noch einige Uebelstände heraus, deren Beseitigung EHRLICH in sehr mühevollen experimentellen Arbeiten anstrebte, die ihn schließlich zur Aufstellung seiner Seitenkettentheorie führten.

Die ursprüngliche Wertmessung des Serums geschah so, daß allmählich ansteigende Mengen des zu prüfenden Heilserums mit 10facher tödlicher Giftdosis gemischt und dann injiziert wurden. Wenn die Mischung bei dem Tiere keine Krankheitserscheinung hervorrief, etwa auftretende leichte Infiltrationen der Haut bis zum 4. Tage wieder schwanden, so war die Serummenge ermittelt, welche die 10fache tödliche Giftdosis vollständig neutralisiert. Ein Serum, von dem 0,1 ccm genügte, um die 10fach tödliche Giftdosis zu neutralisieren, wurde als Normalserum bezeichnet, welches den Wert einer Immunisierungseinheit (IE) besitzt. In 1 ccm dieses Serums befinden sich 10 IE. Bei einem 100fachen Serum muß der 100. Teil der Serummenge, also 0,001 ccm den gleichen Effekt ausüben. Als Testgift galt ein BEHRING'sches Diphtherietoxin, aus älteren Bouillonkulturen von Diphtheriebacillen gewonnen, von dem 0,3 : 1000 g

Digitized by Google

Körpergewicht die sicher tödliche Minimaldosis für Meerschweinchen darstellte.

Da aber die Art der Injektion, ob rein subkutan oder intramusculär, auf das Entstehen von Indurationen von wesentlichem Einfluß war, so mußte bei der Schwierigkeit rein intramusculärer oder rein subkutaner Einspritzungen das Urteil bei demselben Serum oft sehr verschieden ausfallen. Deshalb stellte EHRLICH einen neuen Wertmesser auf. Es mußte eine Testgiftdosis, die das 100 fache der tödlichen Minimaldosis betrug, durch bestimmte Serummengen so neutralisiert werden, daß der Tod des Versuchstieres überhaupt nicht, oder wenigstens nicht innerhalb der ersten 4 Tage eintrat. Ein Serum, von dem 1 ccm zu diesem Zwecke genügte, war ein Normalserum, repräsentierte in 1 ccm den Wert einer IE.

Wenn somit die verlangte Wirkung des Serums schärfer als früher umschrieben war und genauer festgestellt werden konnte, so fehlte es andererseits noch an einem für alle Fälle gültigen Testgifte. Sowohl die Toxin-, wie auch die Antitoxinlösungen verloren im Laufe der Zeit an Wirkung, und so wurde jeder Vergleich neuer Gifte und Heilsera mit den früheren Resultaten unmöglich gemacht. Es mußte also versucht werden, entweder das Toxin oder das Antitoxin, welches für spätere Zeiten als dauernder Maßstab dienen sollte, so zu konservieren, daß keine chemische Zersetzung, keine Abschwächung eintrat. Das erreichte EHRLICH durch Konservierung getrockneten Diphtherieheilserums in luft- und sauerstofffreien Glasröhrchen. Der Wert dieses Standardserums betrug in 1 g 1700 IE. Zur Benutzung wird 1 g dieses Trockenserums in 100 g einer aus gleichen Teilen 10-proz. Kochsalzlösung und Glyzerin bestehenden Mischung gelöst. Die neu gewonnenen Gifte werden nun mit dem Standardserum geprüft. Die Testgiftdosis wird mit Hilfe einer Immunitätseinheit, wie eine solche in 1 ccm der 17 fachen Verdünnung der oben erwähnten Serumauflösung enthalten ist, ermittelt. Es wird diese Serummenge mit steigenden Mengen Gift versetzt und durch eine möglichst genaue Versuchsreihe der Grenzwert ermittelt, bei dem grade ein den Tod des Versuchstieres (Meerschweinchen von 250—280 g Gewicht) in den ersten 4 Tagen herbeiführender Giftüberschuß manifest wird. Das so ermittelte Giftquantum stellt die jetzige Prüfungsdosis dar.

Mit dieser Giftdosis, welche jederzeit mit Hilfe des Standardserums hergestellt werden kann, werden nun die neugewonnenen Sera geprüft. Sie enthält das 100 fache der tödlichen Minimaldosis und muß durch 1 ccm eines einfachen oder durch 1 ccm einer x fachen

Digitized by Google

Verdünnung eines x fachen Serums so neutralisiert werden, daß der Tod des Versuchstieres nicht innerhalb der ersten 4 Tage eintritt. Diese indirekte Ermittelung einer Testgiftdosis mit Hilfe eines Standardtrockenserums ist weit bequemer als die jedesmalige Ermittelung des absoluten Giftwertes der Toxine, welche meist sehr umfangreiche Tierversuche erfordert.

Andererseits war es von großem Interesse, mit dem Standardserum diejenigen Gifte, deren absolute Toxicität durch Versuche am Meerschweinchen direkt bestimmt war, genauer zu untersuchen. Die von BEHRING vorgeschlagene von EHRLICH acceptierte Bezeichnung der Gifte ist folgende: Ein Gift, von dem 0,01 ccm genügt, um ein Meerschweinchen von 250 g zu töten, wird als DTN^1 für M^{250} = Diphtherietoxin normal von einfacher Stärke für ein Meerschweinchen von 250 g Gewicht bezeichnet.

$DTN^{0.5}$ $(0{,}02 + M^{250})$ bezeichnet also ein Diphtherietoxin von halbfacher Normalstärke, d. h. 0,02 ccm tötet ein Meerschweinchen von 250 g. Es standen nun EHRLICH eine größere Reihe von den verschiedensten Forschern hergestellter Toxine wechselnder Stärke zur Verfügung. Es wurde die Neutralisation jedes einzelnen dieser Gifte in der Weise bestimmt, daß als Serumdosis stets 1 IE, wie eine solche in 1 ccm eines einfachen Serums enthalten ist, verwandt wurde.

Dieser Serummenge, welche nach dem oben Gesagten gerade die 100fache tödliche Dosis neutralisieren soll, wurden nun steigende Mengen von Giftlösung zugesetzt, und die Wirkung an Versuchstieren verfolgt. Dabei wurden zwei Grenzwerte ermittelt. L_0, wo das Serum und die Giftlösung sich gerade neutralisierten, und L_+, wo gerade soviel Giftüberschuß vorhanden war, daß der Tod des Versuchstieres innerhalb der ersten 4 Tage eintrat. Wenn das Gift einen einheitlichen Körper, eine reine Lösung von Toxin, d. h. einzelner tödlicher Giftdosen darstellt, so muß die Differenz zwischen L_+ und L_0, wenn man die Menge der zugesetzten Giftbouillon in tödlichen Giftdosen ausdrückt, gerade den Wert einer tödlichen Giftdosis betragen.

Normaler Weise müßte ein solcher Versuch sich so darstellen:

DTN^1 $(0{,}01 + M^{250})$,
(Diphtherietoxin normal von einfacher Stärke. 0,01 ccm tötet Meerschweinchen von 250 g Gewicht).

1 ccm einfaches Serum + tödlichem Zusatz von 1,01 ccm Giftbouillon	L_+	1,01 ccm	= 101 Giftdosen
1 ccm einfaches Serum + neutralisierendem Zusatz v. 1,00 ccm Giftbouillon	L_0	1,00 „	= 100 „
	Differenz	= 0,01 ccm	= 1 Giftdose.

Digitized by Google

Die von EHRLICH angestellten höchst mühevollen Untersuchungen führten aber zu einem ganz anderen Resultat. Einmal betrug der Wert für L_0 nicht 100, sondern in den meisten Fällen nur gegen 33 oder 50 Giftdosen, ferner die Differenz zwischen L_+ und L_0 nicht 1 sondern mehrfache Giftdosen, bis 10 und darüber.

Beispiel: $DTN^{4\cdot0}$ (0,0025 + M^{250})

L_+	0,25	= 100 Giftdosen
L_0	0,125	= 50 „
Differenz	= 0,125	= 50 Giftdosen.

Wie war dieses merkwürdige Verhalten zu erklären? Schon früher hatte EHRLICH nachweisen können, daß man mit Tetanusgift, welches durch Behandlung mit Schwefelkohlenstoff ungiftig gemacht worden war, dennoch und zwar sehr rasch Mäuse gegen Tetanus immunisieren konnte. Auch ließ sich zeigen, daß das modifizierte Tetanusgift sowohl im Reagensglas, als auch im Tierkörper befähigt ist, Antikörper zu binden. Aus diesen Versuchen hatte EHRLICH „die Anschauung gewonnen, daß sich das Toxin in eine ungiftige aber noch mit dem spezifischen Bindungsvermögen begabte Modifikation umgewandelt habe". Die Entstehung solcher Giftmodifikationen, der von EHRLICH sogenannten „Toxoide" mußte auch für die Diphtheriegifte angenommen werden, da dieselben vielfach eine erhebliche Abschwächung der Toxicität erleiden und dabei doch ihren Neutralisationswert vollkommen beibehalten können.

Beispiel: $DTN^{8\cdot3}$ (0,003 + M^{250}).
L_0 für 1 ccm Normalserum = 0,305 ccm Giftbouillon.
Derselben entsprechen 100 Giftdosen.
¾ Jahre später besaß dieselbe Giftbouillon nur noch den Wert $DTN^{1\,1}$ (0,009 + M^{280}). Auch jetzt L_0 für 1 ccm Normalserum = 0,305 ccm Giftbouillon. Derselben entsprechen aber jetzt nur 33,4 Giftdosen.

Es ist also zur Neutralisation einer Immunitätseinheit genau dieselbe Quantität Giftbouillon nötig, obwohl die Giftigkeit der Bouillon auf den dritten Teil des ursprünglichen Wertes herabgesunken ist. $^2/_3$ des Giftes sind also in ungiftige Modifikationen (Toxoide) übergeführt, die aber doch noch die Fähigkeit besitzen, die spezifischen Schutzkörper zu binden.

Nun bedarf aber noch der Umstand, daß die Differenz $L_+ - L_0$ nicht = 1 Giftdosis ist, sondern fast immer ein mehrfaches derselben beträgt, der Erklärung. EHRLICH stellte sich die Frage: Welche Eigenschaften müssen nun Toxoide besitzen, um auf den Wert D vergrößernd einwirken zu können? Hier kommt ausschließlich ein Moment, nämlich die verschiedene Affinität der Toxoide in Betracht. Dieselben können eine größere, die

Digitized by Google

gleiche oder eine schwächere Affinität als das normale Toxin zum Antikörper besitzen (Protoxoide, Syntoxoide, Epitoxoide).

Von diesen 3 Arten bedingen nur die Epitoxoide ein Anschwellen des Wertes D wie folgende Ueberlegung zeigt.

Es handelt sich um eine Giftbouillon, in der das Toxin zur Hälfte in Protoxoid umgewandelt ist, also jede ursprünglich einem Toxin entsprechende Bindungseinheit nicht = 1 Toxin sondern = $^1/_2$ Toxin + $^1/_2$ Protoxoid zu setzen ist.

100 Protoxoid-Antitoxin + 100 Toxin-Antitoxin = L_0 vergleichbar mit 100 ClNa + 100 essigsaures Natron = chemisch neutral. Dazu hinzugefügt 1 Bindungseinheit ($^1/_2$ Toxin + $^1/_2$ Protoxoid = $^1/_2$ Salzsäure + $^1/_2$ Essigsäure). 100,5 Protoxoid-Antitoxin + 99,5 Toxin-Antitoxin + 1 freies Toxin = L_+. 100,5 ClNa + 99,5 essigsaures Natron und 1 freie Essigsäure.

} $L_+ - L_0 = D =$ 1 Bindungseinheit = $^1/_2$ Giftdose. Der Wert D ist also verringert.

Eine Giftmischung von gleichen Teilen Syntoxoiden und Toxinen verhält sich natürlich wie eine reine Toxinmischung. Die Bindungseinheit entspricht = $^1/_2$ Syntoxoid + $^1/_2$ Toxin.

100 Syntoxoid-Antitoxin + 100 Toxin-Antitoxin = L_0. Um 1 freies Toxin zu erhalten, müssen 2 Bindungseinheiten zugefügt werden. Man erhält L_+ = 100 Syntoxoid-Antitoxin + 100 Toxin-Antitoxin + 1 Syntoxoid frei + 1 Toxin frei.

} $L_+ - L_0 = D = 2$ Bindungseinheiten = 1 Giftdose.

Ganz anders bei den Epitoxoiden. Angenommen, es handle sich um eine Bouillon, deren Toxin zur Hälfte in Epitoxoide umgewandelt ist, so entspricht eine Bindungseinheit des Serums nicht = 1 Toxin, sondern $^1/_2$ Toxin + $^1/_2$ Epitoxoid.

100 Epitoxoid-Antitoxin + 100 Toxin Antitoxin = L_0

Dazu eine Bindungseinheit ($^1/_2$ Toxin + $^1/_2$ Epitoxoid) hinzugefügt, giebt 99,5 Epitoxoid-Antitoxin + 100,5 Toxin-Antitoxin + 1 freies Epitoxoid.

Werden 200 Bindungseinheiten zugefügt, so erhält man 200 Toxin-Antitoxin + 200 Epitoxoid frei.

Um 1 freies Toxin zu erhalten, müssen noch 2 weitere Bindungseinheiten hinzugefüt werden. Man erhält dann:

200 Toxin-Antitoxin = 201 Epitoxoid frei + 1 Toxin frei.
$L_+ - L_0 = D$ = 202 Bindungseinheiten = 101 Giftdosen.

Der Wert D ist also durch die Gegenwart der Epitoxoide enorm vergrößert.

Ehrlich fand nun bei einzelnen Giften so einfache Zahlenverhältnisse, daß sich daraus die Zusammensetzung des Giftes aus Pro- und Syntoxoiden, Toxinen und Epitoxoiden ungefähr berechnen ließ.

Beispiel: $DTN^{4,0}$ (00025 + M^{250})

Der für	L_+	gefundene Wert betrug 0,25 ccm	Giftbouillon = 100 Giftdosen.
„ „	L_0	„ „ „ 0,125 „	„ = 50 „
	D	= 0,125 ccm	= 50 Giftdosen.

Digitized by Google

Der Wert für L_0 beträgt nur 50 Giftdosen, sollte eigentlich 100 Giftdosen betragen, da ja 1 ccm Normalserum 100 Giftdosen neutralisieren soll. Es müssen also in dem Gift neben 50 Toxinen noch mindestens 50 ungiftige, aber bindungsfähige Toxoide vorhanden sein. Auch für L_+ muß daher angenommen werden, daß neben den 100 gebundenen Toxinen noch 100 gebundene Toxoide existieren. Die Gesamtzahl der durch 1 ccm Normalserum zu besetzenden Bindungseinheiten beträgt also 200. Von diesen entfallen 50 auf die Toxine wie L_0 beweist, welches ja grade die durch 1 ccm Normalserum neutralisierten Giftdosen anzeigt. Da ferner die für L_0 gefundene Giftmenge, die ja 50 Toxine + x (Protoxoide und Syntoxoide) + y Epitoxoide enthält, verdoppelt werden mußte, um L_+ zu erhalten, d. h. alle Epitoxoide frei zu machen, so müssen in der Giftbouillon gerade so viel Epitoxoide wie Toxine und Protoxoide und Syntoxoide zusammen, d. h. 50 + x vorhanden gewesen sein (vergl. das obige Beispiel von der Toxin-Epitoxoid-Bouillon).

Auf 200 Bindungseinheiten entfallen also: x (Protoxoide und Syntoxoide) + 50 Toxine + (x + 50) Epitoxoide.

Die Formel für die Bouillon lautet also: 50 (Protoxoide und Syntoxoide) + 50 Toxine + 100 Epitoxoide.

Durch weitere Prüfungen, die durch eingehende Studien von Madsen bestätigt wurden, konnte Ehrlich das Gesetz aufstellen, daß in der Giftbouillon einer Immunitätseinheit gegenüber 200 bindungsfähige Gruppen enthalten sind. Nur ein Teil dieser bindungsfähigen Gruppen ist giftig, stellt also die eigentlichen Toxine dar. Die einzelnen Gruppen verhalten sich in ihrer Bindungsfähigkeit zum Antitoxin sehr verschieden. Das stellte Ehrlich fest, indem er zu einer 200 Bindungseinheiten enthaltenden Bouillongiftmenge nicht 1 ccm Normalserum, sondern nur $^{199}/_{200}$ ccm Normalserum hinzufügte. Dadurch wurde eine Bindungseinheit des Giftes frei und zwar die, welche die geringste Affinität zum Antitoxin besaß.

So setzte Ehrlich $^{198}/_{200}$, $^{197}/_{200}$ ccm etc. zu und prüfte stufenweise die Wirkung dieser Gemische, d. h. der freigemachten Bindungseinheiten.

So ließ sich für jede nacheinander freiwerdende Bindungseinheit des Giftes oder kleinerer Gruppen derselben der Grad der Giftigkeit feststellen und graphisch darstellen, ein sog. Giftspektrum aufstellen, eine äußerst mühevolle Arbeit, die von Madsen an einer größeren Zahl von Diphtheriegiften weitergeführt wurde. Ein der Madsen-schen Arbeit entlehntes Giftspektrumschema zeigt folgende Form (s. Fig. 1).

Digitized by Google

Dieses Schema zeigt, daß beim allmählichen Heruntergehen im Serumzusatz von $^{200}/_{200}$ IE bis zu $^{150}/_{200}$ die zunächst freiwerdenden Bindungseinheiten, die also die geringste Affinität zum

Fig. 1.

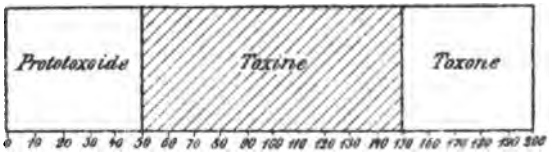


Fig. 2.

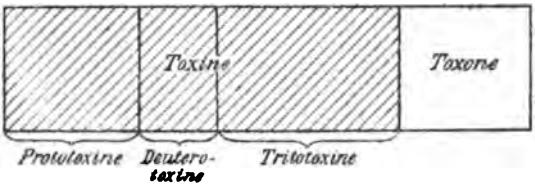


Fig. 3.

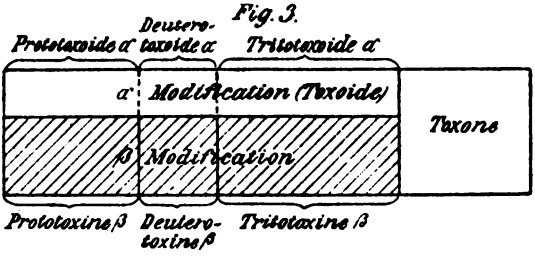
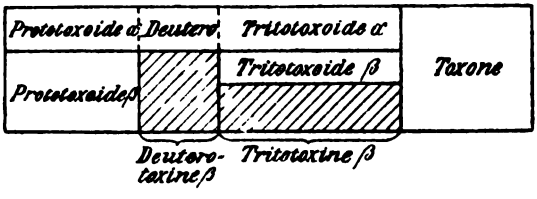


Fig. 4.



Antitoxin besitzen, auch keine tödlichen Giftdosen darstellen. Dagegen werden beim Zusatz von $^{149}/_{200}$ bis zu $^{50}/_{200}$ regelmäßig steigende Giftdosen, also 100 Toxine, frei gemacht. Beim weiteren Herabgehen bis auf den 0-Punkt werden die letzten 49 Bindungs-

Digitized by Google

einheiten, welche die stärkste Affinität zu den Antitoxinen besitzen, in Freiheit gesetzt. Sie erweisen sich als unwirksam, denn

L_0 Giftbouillon + $^{50}/_{200}$ tötet 100 Meerschweinchen.
„ „ + $^{49}/_{200}$ tötet ebenfalls nur 100 und nicht 101 Meerschweinchen
„ „ + $^{49}/_{200}$ „ „ „ „ „ „ 102 „

Auf Grund einer größeren Reihe solcher Giftspektra konnte EHRLICH feststellen, daß ein jedes Diphtheriegift schon von Anfang an neben den Toxinen eine Gruppe von Bindungseinheiten enthält, welche eine viel geringere Affinität zum Antitoxin besitzen, also den früher sogenannten Epitoxoiden entsprechen. Er nennt sie jetzt Toxone. Sie besitzen keine akut tödlichen Wirkungen wie die Toxine, sind aber nicht, wie das bislang zur bequemeren Unterscheidung von den Toxinen geschah, als „ungiftig" zu bezeichnen, da gerade sie es sind, welche nach längerer Inkubationszeit die bekannten Lähmungen hervorrufen. Die Gruppe der Toxine zerfällt je nach ihrer Affinität zum Antitoxin wiederum in 3 Unterarten, Proto-, Deutero-, Tritotoxine, mit einer α- und β- Modifikation. Die α-Modifikation wandelt sich bei allen 3 Toxinen sehr schnell in unwirksame Toxoide um, so daß also im Bereich der ursprünglichen Toxine jetzt auf ein Toxin immer ein Toxoid kommt. Auch die β-Modifikation des Prototoxins geht allmählich völlig in Toxoide über, so daß sich hier gar keine Toxine mehr nachweisen lassen. Die β-Modifikation des Tritotoxins verliert ebenfalls viele Toxine, aber nicht alle, so daß auf 3, 5 oder 9 Toxoide immer ein Toxin kommt. Die β-Modifikation des Deuterotoxins ist die einzig beständige, die den Giftgehalt älterer Kulturen repräsentiert. Die eben beschriebene Umwandlung einer Toxinlösung läßt sich an den nebenstehenden 3 Schemata demonstrieren (Fig. 2—4).

Ehrlich's Schlußfolgerungen und Aufstellung der Seitenkettentheorie für die Antitoxinbildung.

Nachdem EHRLICH mit diesen, durch MADSEN später bestätigten Untersuchungen den Beweis erbracht hatte, daß die Vereinigung von Antikörper und Gift in ganz bestimmten meßbaren Verhältnissen, genau wie bei chemischen Reaktionen verläuft, und ferner zeigen konnte, daß diese Vereinigung in konzentrierten Lösungen weit schneller vor sich geht, als in verdünnten Lösungen, daß Wärme den Zusammentritt beschleunigt, Kälte ihn verlangsamt, suchte er die sich abspielenden Vorgänge nach den in der Chemie gegebenen Vorbildern zu erklären.

„Die Fähigkeit der Gifte, Antikörper zu binden,

Digitized by Google

muß auf eine spezifische Atomgruppe des Giftkomplexes zurückgeführt werden, die zu einer bestimmten Atomgruppe des Antitoxinkomplexes eine maximale spezifische Verwandtschaft zeigt und sich an sie leicht einfügt, wie Schlüssel und Schloß, nach dem für die spezifische Wirkung der Fermente von EMIL FISCHER aufgestellten Vergleich."

Das war die Grundlage, auf der EHRLICH nun die folgende, später allgemein als Seitenkettentheorie bezeichnete Hypothese aufbaute, welche die Entstehung der Antikörper im lebenden Organismus erklären sollte.

Bei der Vielheit der Gifte und der dagegen zu bildenden Antikörper war es ausgeschlossen, daß die Körperzellen, als deren Funktion die Bildung der Antikörper als ein reaktiver Vorgang angenommen wurde, jedesmal ganz neue, bis dahin unbekannte Atomgruppierungen im Körper schaffen sollten, vielmehr lag der Gedanke nahe, daß sich in den Zellen physiologische Analoga der spezifisch bindenden Antikörpergruppe vorfänden.

Dafür sprach auch der Umstand, daß z. B. das Tetanusgift gerade von dem Nervensystem vor allen anderen Organen gebunden wird, so daß wohl die Zellen desselben Gruppen besitzen müssen, die zum Tetanusgift eine maximale spezifische Verwandtschaft besitzen.

In seiner Schrift über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus hatte EHRLICH angenommen, „daß jedes funktionierende Protoplasma aus einem Kern, dem Leitungskern, und demselben angefügten Seitenketten von verschiedener Funktion bestehe". Wenn nun eine solche Seitenkette die spezifisch bindende Atomgruppe besitzt, welche zu dem Atomkomplex des Toxins paßt, so wird letzteres fest an das Protoplasma verankert und dasselbe der Giftwirkung des Toxins ausgesetzt. „Ist aber diese Bindung eingetreten, so ist die Seitenkette durch den dauernden Charakter derselben physiologisch ausgeschaltet, und wird der Defekt, wie dies im Sinne der modernen Anschauungen, die besonders von C. WEIGERT entwickelt sind, anzunehmen ist, durch eine Neubildung derselben Gruppe ersetzt werden".

„Im Verlauf des typischen Immunisierungsverfahrens wird die Zelle sozusagen trainiert, die betreffende Seitenkette in immer ausgedehnterem Maße zu erzeugen. Bei derartigen Regenerationsvorgängen ist nicht die Kompensation, sondern eine Ueberkompensation die Regel, und wird es bei den gewaltigen Steigerungen der Gift-

Digitized by Google

dosen endlich zu einem Punkte kommen müssen, an welchem ein solcher Ueberschuß von Seitenketten produziert wird, daß dieselben, um einen trivialen Ausdruck zu gebrauchen, der Zelle selbst zu viel werden und als unnützer Ballast nach Art eines Exkretes an das Blut abgegeben werden. Es stellen nach dieser Auffassung die Antikörper die übermäßig erzeugten und daher abgestoßenen Seitenketten des Zellprotoplasmas dar." „Wenn also das Vorhandensein derartiger aufnahmefähiger Seitenketten die Vorbedingung für das Auftreten der Giftwirkung ist, so erklärt eben dieser Umstand nach dem gegebenen Prinzip in der einfachsten Weise die Entstehung der Antikörper." BEHRING drückt die EHRLICH'sche Hypothese kurz in folgendem aus: Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet.

Diese Theorie fand sehr bald eine sehr überzeugende Bestätigung in einem Versuche WASSERMANN's. Da das Tetanustoxin in erster Linie auf die Zellen des Centralnervensystems wirkt, so mußten diese letzteren die specifischen Seitenketten enthalten, welche die Toxine verankern. Er zerrieb nun frischen Gehirnbrei von Meerschweinchen mit Tetanustoxin und injizierte das Gemisch den Versuchstieren. Seine Hoffnung, das Toxin an die Zellen zu binden und so unwirksam zu machen, ging in Erfüllung, die Tiere blieben am Leben. Nur der Gehirnbrei besaß die Fähigkeit, Tetanustoxin zu binden, Leber-, Nieren-, Milzbrei etc. waren völlig unwirksam.

Aber nicht nur die Wirkung der Toxine, sondern auch den Aufbau derselben und die Umwandlung in Toxoide suchte EHRLICH zu erläutern.

Die auffällige Thatsache, daß die Toxine bei der Umwandlung in Toxoide ihre giftige Wirkung verlieren, aber doch ihre Bindungsfähigkeit durch die Antitoxine behalten, ist nur dadurch zu erklären, „daß man in den Giftmolekülen zwei voneinander unabhängige Atomkomplexe annimmt. Der eine davon ist haptophorer Natur und bewirkt die Bindung an das Antitoxin resp. an die diesem entsprechenden Seitenketten der Zellen. Der andere Atomkomplex ist toxophor, d. h. er ist die Ursache der spezifischen Giftwirkung.

Die haptophore Gruppe bewirkt es, daß das Giftmolekül an die Zelle gefesselt und daß dadurch die letztere dem Einfluß der toxophoren Gruppe unterworfen wird. Die haptophore Gruppe ist stabil

Digitized by Google

und wird nur durch stärkere chemische oder physikalische Einflüsse zerstört. Die toxophore Gruppe ist sehr labil und wird leicht zersetzt und damit unwirksam. So erklärt sich die Umwandlung der Toxine in die Toxoide, die haptophore Gruppe ist erhalten, die toxophore geschwunden.

Die haptophore Gruppe allein tritt mit der Seitenkette des Protoplasmas in Verbindung und ermöglicht so die Einwirkung der toxophoren Gruppe auf das Protoplasma. Die abgestoßenen Seitenketten, also die Antitoxine, treten ebenfalls nur mit der haptophoren, nicht mit der toxophoren Gruppe in Verbindung. Durch Bindung der haptophoren Gruppe schützen sie aber das Protoplasma der Körperzellen vor der Vereinigung mit der haptophoren Gruppe und der Einwirkung der toxophoren Gruppe der Toxine.

Da die Bindung der haptophoren Gruppen an die Seitenketten des Protoplasmas die Ueberproduktion und Abstoßung derselben bewirkt, also die Antitoxine erzeugt, so genügt zur Immunisierung die Injektion der ungiftigen Modifikation der Toxine, d. h. der Toxoide. Solche erfolgreiche Immunisierung wurde von Ehrlich und Bezario mit ungiftigen Tetanustoxoiden durchgeführt.

Auf die immunisierende Wirkung solcher Toxoide sind wohl die Erfolge der mit elektrischen Strömen behandelten Giftmischungen, die man als „künstliche Heilsera" bezeichnete, zurückzuführen. (Smirnow, Krüger, d'Arsonval u. Charrin, Marmier).

Die Wirkung der toxophoren und haptophoren Gruppe läßt sich auch, wie Morgenroth in Wiederholung der Courmont'schen Versuche, daß Frösche nur bei hoher Temperatur dem Tetanusgift erliegen, beobachtete, künstlich trennen, indem die haptophore Gruppe in der Kälte, die toxophore erst bei höherer Temperatur in Aktion tritt. Wie für die Toxine, so konnte auch für die ähnlich wirkenden ungeformten Fermente (z. B. von Morgenroth und von Briot für das Labferment) die Bildung von Antikörpern (Antifermenten) erzielt werden. Die verschiedenen Fermente erzeugten auch ganz spezifische Antifermente. In Uebereinstimmung mit der Ehrlich'schen Anschauung nimmt Morgenroth an, daß die Fermente genau wie die Toxine zwei verschiedene Atomkomplexe besitzen, einen haptophoren, welcher die Verankerung der Fermente an das der Einwirkung unterliegende Substrat veranlaßt, und einen zymophoren, welcher die fermentativen Eigenschaften besitzt.

Diese ursprüngliche Fassung der Seitenkettentheorie erhielt später wichtige Erweiterungen, indem Ehrlich seine Anschauungen

Digitized by Google

auch auf die Bildung anderer bei der Immunisierung auftretenden Körper anwandte.

Ausdehnung der Seitenkettentheorie auf die Hämolysinbildung.

Nachdem die BEHRING'sche Entdeckung von der Bildung antitoxischer Substanzen im Blut der gegen Tetanus und Diphtherie immunisierten Tiere bekannt geworden war, lag es nahe, auch bei den übrigen Infektionskrankheiten die künstlich erzielte Immunität auf die Bildung solcher Antitoxine im Serum zurückzuführen. Dieser Versuch scheiterte.

Dafür entdeckte man neben den antitoxischen Kräften der Immunsera andere wichtige Eigenschaften derselben. Es war bereits von FODOR, FLÜGGE, NUTTALL, BUCHNER u. a. die Fähigkeit normaler Sera, bestimmte Bakterien abzutöten, festgestellt worden. NUTTALL fügte die wichtige Entdeckung hinzu, daß diese baktericide Kraft der Sera durch Erwärmen auf 56° vollständig verloren geht. BUCHNER bezeichnete diese in den normalen Sera vorhandenen, so leicht zerstörbaren Schutzkörper als Alexine. Auch die besonders von DAREMBERG und BUCHNER studierte Fähigkeit normaler Sera, die roten Blutkörperchen anderer Species aufzulösen, wurde von letzterem auf die Thätigkeit der Alexine zurückgeführt, da nach Erwärmung auf 56° die hämolytische Kraft vollständig verloren geht.

Schon 1890 konnten nun BEHRING und NISSEN zeigen, daß das Serum der gegen Vibrio Metchnikoff immunisierten Tiere ein bedeutend stärkeres baktericides Vermögen erlangt hatte, als es den normalen Sera eigen war. Jedoch ließ sich diese Thatsache keineswegs verallgemeinern und die Hoffnung, auf diese Weise die Wirkung der nicht antitoxischen Immunsera erklären zu können, erfüllte sich nicht.

Erst R. PFEIFFER gelang 1894 die wichtige Entdeckung, die uns einen tieferen Einblick in die Wirkung mancher Immunsera gewähren sollte.

Das Blutserum der gegen Cholera immunisierten Versuchstiere (Meerschweinchen) oder cholerarekonvalescenter Menschen zeigte keine Spur antitoxischen Vermögens. Mischte man es mit der aus abgetöteten Cholerabacillen gewonnenen Giftsubstanz und injizierte das Gemisch den Meerschweinchen, so gingen diese an Choleravergiftung prompt zu Grunde. Setzte man nun dem Immunserum im Reagenzglase lebende Cholerabakterien hinzu, so war gelegentlich eine langsame Abnahme der Keime, bei reichlichem Zusatz aber eine starke

Digitized by Google

Vermehrung derselben zu konstatieren, ein Beweis, daß die direkte baktericide Kraft des Serums gering, nicht viel höher als die des normalen Serums war. Spritzte man jedoch eine geringe Menge dieses Immunserums mit einer tödlichen Dose lebender Cholerabacillen zusammen in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens, so wurden die Bakterien in kürzester Zeit zum körnigen Zerfall und zum Absterben gebracht und das Meerschweinchen vor dem sonst sicheren Tode gerettet.

Dasselbe geschieht, wenn man die Cholerabacillen allein in die Bauchhöhle eines gegen Cholera immunisierten Tieres injiziert (PFEIFFER'sches Phänomen).

Das war die wichtige Entdeckung, für die nun eine Erklärung gegeben werden mußte.

Zunächst fanden FRÄNKEL und SOBERNHEIM, daß man durch Einspritzen erwärmten, also seiner baktericiden Eigenschaften völlig beraubten Immunserums dennoch Tiere vor der tödlichen Infektion mit Cholerabacillen schützen und sogar immunisieren kann.

Ferner konnte METSCHNIKOFF zeigen, daß das PFEIFFER'sche Phänomen auch in vitro stattfindet, wenn man dem Immunserum eine kleine Quantität leukocytenhaltigen Peritonealexsudates eines normalen Meerschweinchens hinzufügt. METSCHNIKOFF führte nun die Zerstörung der Bakterien in der Peritonealhöhle auf die Wirkung von Stoffen zurück, welche durch Zerfall der in der Bauchhöhle sich ansammelnden Leukocyten (Phagolyse) frei werden. Da aber die Phagolyse auch bei Injektion der Cholerabacillen allein eintritt und jetzt infolge Fehlens des Immunserums keine Abtötung der Bacillen erfolgt, so konnte die METSCHNIKOFF'sche Erklärung nicht zutreffen.

Auf der anderen Seite bewies BORDET, daß dem ganz frisch gewonnenen Immunserum eine ziemlich bedeutende baktericide Kraft außerhalb des Tierkörpers in vitro zukommt, und daß dieses Serum, welches diese Kraft durch Erwärmen auf 56° verliert, durch Zusatz von gewöhnlichem normalem Serum dieselbe wiedergewinnt. Man bezeichnet jetzt allgemein diese Vorgänge als Inaktivierung und Reaktivierung eines Serums.

BORDET unterscheidet daher zwei bei dem PFEIFFER-schen Phänomen zusammenwirkende Substanzen, eine durch Erwärmen leicht zerstörbare, la substance bactéricide, die auch dem normalen Serum eigen ist und den

Digitized by Google

BUCHNER'schen Alexinen entspricht, und la substance préventive, die sich nur im Immunserum in reichlicher Menge vorfindet Nur durch das Zusammenwirken der beiden kommt die stark baktericide Wirkung besonders im Tierkörper zu stande. Denn dort ist die einen normalen Bestandteil des Tierkörpers bildende substance bactéricide, ohne welche die substance préventive nicht wirken kann, in besonders reichem Maße vorhanden.

PFEIFFER selbst erklärte das Phänomen durch folgende, von BORDET'S Anschauung wesentlich abweichende Theorie:

Die baktericide Substanz ist in dem Immunserum in einer nahezu unwirksamen, sehr stabilen Form enthalten, welche erst unter dem fermentartigen Einfluß der tierischen Gewebszellen (Peritonealepthelien, Zellen des Unterhautbindegewebes etc.) in die wirksame, äußerst labile, durch Erhitzen über 60° leicht zerstörbare Form übergeführt wird. Das gleiche fermentartige Prinzip, welches von den Gewebszellen erst bei Berührung mit dem Immunserum abgesondert wird, findet sich in geringer Menge schon im normalen Serum. Die baktericide Substanz wirkt ebenfalls wie ein Ferment auf die Bacillen ein und zerstört sie.

Indessen konnte BORDET für seine Auffassung auf einem ganz anderen Gebiete neue Beweise erlangen. Er behandelte Meerschweinchen mit wiederholten Injektionen von defibriniertem Kaninchenblut. Das Serum dieser Meerschweinchen löste nun die roten Blutkörperchen des Kaninchens in vitro sehr schnell auf, während Serum normaler Meerschweinchen ganz unwirksam war. Durch Erwärmen des specifischen Serums auf 56° verlor dasselbe seine blutkörperchenlösenden Eigenschaften, gewann sie aber durch Zusatz von normalem, an und für sich unwirksamem Serum wieder [1]).

Die BORDET'schen Angaben über die Gewinnung künstlicher hämolytischer Sera durch Injektion von Blut einer Tierspecies in ein Tier einer anderen Species konnten sehr bald von EHRLICH und MORGENROTH bestätigt werden und EHRLICH versuchte nun, die Bildung dieser hämolytischen Stoffe in ähnlicher Weise zu erklären, wie die Bildung der Antitoxine. Zum Unterschied von den Antitoxinen handelt es sich bei den Hämo-

1) BORDET stellte diese Versuche unabhängig von BELFANTI und CARBONE an, welche gefunden hatten, daß das Serum von Pferden, die mit Kaninchenblut behandelt worden waren, besonders giftig für Kaninchen war.

Digitized by Google

lysinen, wie BORDET gezeigt hatte, um zwei verschiedene Körper, einen stabilen, von EHRLICH „Immunkörper" genannt, welcher der substance préventive BORDET's entspricht, und einen durch Erwärmen auf 56° leicht zerstörbaren labilen, der von EHRLICH als „Addiment" bezeichnet wird und den Alexinen BUCHNER's entspricht. Der Immunkörper ist nur im Serum der immunisierten Tiere, die Addimente sind in dem Serum jedes normalen Tieres vorhanden.

Es mußte nun die Wirkung der beiden Substanzen für sich untersucht werden. EHRLICH ging von der Idee aus, daß die Immunkörper in gleicher Weise wie die Antitoxine gebildet werden, indem nämlich bei der Auflösung der in den Körper des Versuchstieres injizierten roten Blutkörperchen (oder Bakterien) Atomkomplexe freiwerden, welche mit bestimmten Seitenketten des Zellprotoplasmas in Verbindung treten. Die im Uebermaß regenerierten und ins Blut abgestossenen Seitenketten, d. h. die Immunkörper müssen also die Fähigkeit besitzen, mit den Atomkomplexen der roten Blutkörperchen, die für ihre Entstehung maßgebend waren, in Verbindung treten zu können. Hat man eine Ziege mit Hammelblut behandelt, so müssen die im Ziegenserum vorhandenen Immunkörper von den Erythrocyten des Hammelblutes gebunden werden.

Das wurde durch folgenden Versuch bewiesen. Das Ziegenserum wurde durch Erwärmen auf 56° jeder hämolytischen Wirkung beraubt. Das Addiment war zerstört, nur der Immunkörper noch vorhanden. Diesem Serum wurden Hammelblutkörperchen zugesetzt und nach einiger Zeit das Serum von den roten Blutkörperchen getrennt. Wenn das Serum jetzt noch Immunkörper besaß, so mußte bei neuem Zusatz von Hammelblutkörperchen und normalem Ziegenserum (Addiment) eine Auflösung der roten Blutkörperchen eintreten. Das geschah nicht. Umgekehrt mußte, wenn thatsächlich die Erythrocyten des Hammelblutes die Immunkörper des Ziegenserums gebunden hatten, nach Zusatz von normalem Serum (Addiment) zu den abcentrifugierten und in Kochsalz gewaschenen roten Blutkörperchen eine Auflösung eintreten. Das geschah.

EHRLICH faßt das Resultat in den Worten zusammen: Auf Grund dieser Versuche müssen wir annehmen, daß der Immunkörper eine specifische haptophore Gruppe besitzen muß, die ihn an die roten Blutkörperchen des Hammels fesselt, wie dies den Forderungen der Seitenkettentheorie entspricht.

Digitized by Google

Versetzt man nun addimenthaltiges normales Ziegenserum mit Hammelblutkörperchen, centrifugiert die Blutkörperchen nach einiger Zeit ab und prüft jetzt das Serum durch Zusatz von neuen Hammelblutkörperchen und Immunkörpern, so tritt Lösung ein. Also wird das Addiment im Gegensatz zum Immunkörper nicht an die roten Blutkörperchen gebunden.

Fügt man nun dem Immunserum der Ziege Hammelblut und Addiment (d. h. normales Serum) zu und läßt das Gemisch in der Kälte stehen, so tritt keine Auflösung ein. Trotzdem zeigt die Untersuchung der abcentrifugierten roten Blutkörperchen in der oben angegebenen Weise, daß der Immunkörper völlig gebunden ist. Die Kälte hindert also nicht die Vereinigung zwischen Immunkörper und roten Blutkörperchen, wohl aber die zwischen Addiment und den mit den roten Blutkörperchen verbundenen Immunkörpern. Diese Vereinigung tritt erst in der Wärme ein, sobald man das Gemisch der Zimmertemperatur aussetzt oder es im Brütofen hält.

Da das Addiment sich nicht direkt mit den roten Blutkörperchen verbinden kann, sondern nur dann, wenn dieselben mit dem Immunkörper beladen sind, so stellt der Immunkörper gewissermaßen die Kette dar, welche das Addiment an das rote Blutkörperchen fesselt. Aus den erwähnten Versuchen schließt Ehrlich, „daß der Immunkörper zwei verschiedene haptophore Komplexe hat, einen, welcher eine große Verwandtschaft zu der entsprechenden haptophoren Gruppe der roten Blutkörperchen besitzt, und eine zweite haptophore Gruppe von geringer chemischer Energie, welche das im Serum vorhandene Addiment mehr oder weniger vollständig zu verankern im stande ist.

„Da unter dem Einfluß des Addiments Erscheinungen auftreten, die man mit Pfeiffer als der Verdauung analog ansehen muß, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir dem Addiment den Charakter eines Verdauungsfermentes vindizieren.“

Im Laufe zahlloser Untersuchungen über die Lysine der roten Blutkörperchen, die Ehrlich in Gemeinschaft mit Morgenroth anstellte, änderte er die Bezeichnungen für die verschiedenen in Wirksamkeit tretenden Gruppen.

Die Addimente wurden mit dem Namen „Komplemente“ belegt. Alle jene bindenden Gruppen des lebenden Protoplasmas, an welche eine fremde, neu eingeführte Gruppe (Toxine der Bacillen, Zerfalls-

Digitized by Google

produkte der roten Blutkörperchen, der Bacillen etc.) angreift, wurden allgemein als Receptoren bezeichnet.

Ausdehnung der Theorie auf die Agglutinine und Coaguline. Schlußbetrachtungen.

Somit war für zwei Arten von Schutzkörperbildung bei der künstlichen Immunisierung, nämlich für die Bildung der Antitoxine und der Lysine, die Theorie ausgebaut. Neben diesen existiert aber noch eine dritte Form von Antikörpern im Blute künstlich immunisierter Tiere, die sog. Agglutinine, deren Existenz schon längere Zeit bekannt war, deren volle Bedeutung aber erst von GRUBER und DURHAM erkannt worden ist. Setzt man das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres einer lebenden Bouillonkultur von lebhaft beweglichen Typhusbacillen zu, so tritt sehr bald eine Verlangsamung der Bewegung und ein allmähliches Zusammenklumpen der Bacillen zu kleineren oder größeren Haufen auf, die mehr und mehr zu Boden sinken, so daß die ursprünglich gleichmäßig getrübte Flüssigkeit sich vollständig klärt.

Solche Agglutinine sind für zahlreiche Bakterien wie auch für tierische Zellen (rote Blutkörperchen etc.) aufgefunden worden. Obwohl sie vielfach mit den Lysinen gleichzeitig auftreten, so daß sich an die Agglutination der Bacillen eine Auflösung anschließt, ist doch auch ihr isoliertes Vorkommen sicher gestellt.

Diese Agglutinine unterscheiden sich von den Lysinen vor allem dadurch, daß ihre Wirkung durch Erhitzen auf 56°, wodurch das Komplement des Lysins bekanntlich zerstört wird, nicht aufgehoben wird. Erst bei höherer Temperatur (über 70°) werden sie unwirksam. Durch Zusatz von normalem Serum werden sie, im Gegensatz zu den Lysinen, nicht reaktiviert. Daraus schließt EHRLICH, daß die Agglutinine nicht so komplex gebaut sind, wie die Lysine. Ein Komplement kommt für sie nicht in Frage. Sie stehen den Antitoxinen nahe, unterscheiden sich aber von ihnen durch die einem Gerinnungsvorgang ähnelnde agglutinierende Wirkung, die an eine besondere, den Gerinnungsvorgang auslösende Gruppe in dem Agglutininmolekül denken läßt.

Endlich muß noch eines vierten Körpers Erwähnung geschehen, der in dem Blutserum künstlich immunisierter Tiere auftreten kann. Im Jahre 1897 zeigte KRAUS, daß bei Zusatz von Cholera- und Typhusimmunsera zu ganz klaren bakterienfreien Filtraten von Cholera- oder Typhusbacillenkulturen eine Trübung auftrat, die sich allmählich zu einem Niederschlag an den Wänden des Glases, einem

Digitized by Google

Präcipitat verdichtete. Diese Körper erhielten den Namen Präcipitine. BORDET fügte 1899 die wichtige Entdeckung hinzu, daß man durch Injektion von Milch in Versuchstiere in dem Serum derselben einen Körper nachweisen kann, der eine Fällung der Caseine in der zum Experiment benutzten Milchart hervorruft. WASSERMANN und SCHÜTZE zeigten, daß die mit verschiedenen Milcharten erzeugten Coaguline ganz specifischer Natur waren und nur auf die Eiweißkörper der zum Experiment benutzten Milchart wirkten. Durch längeres Erwärmen auf 56° und darüber wird die Wirksamkeit der Präcipitine und der Coaguline nicht aufgehoben, sie erweisen sich auch dem Austrocknen gegenüber resistent, gleichen also ganz den Agglutininen.

Nachdem endlich EHRLICH in weiteren Untersuchungen gezeigt hatte, daß die von ihm und anderen bei der Bildung der Antikörper im Blutserum künstlich immunisierter Tiere beobachteten gesetzmäßigen Verhältnisse auch für die im normalen Blut sich findenden Schutzkörper (Hämolysine, Antitoxine, Agglutinine) Giltigkeit hatten, konnte er seine Theorie noch allgemeiner fassen und sie folgendermaßen gestalten.

Die Wirkung der Toxine, Lysine etc. auf bestimmte Körperzellen (z. B. des Tetanusgiftes auf die nervösen Elemente, der Hämolysine auf die roten Blutkörperchen) ist der elektiven Wirkung körperfremder Substanzen, wie der Alkaloide, Antipyretica, toxischer Glykoside, in gewisser Beziehung gleichzustellen. Und doch bestehen nach EHRLICH zwischen den beiden Gruppen von Giften fundamentale Unterschiede. Schon vor langen Jahren hatte EHRLICH auf Grund von Färbungsversuchen am lebenden Gehirn und Fettgewebe darauf hingewiesen, daß es die fettähnlichen Stoffe im Centralnervensystem sind, welche die Aufspeicherung der Narcotica und Farbstoffe bewirken, insbesondere das Cholestearin und Lecithin, wie neuere Untersuchungen von OVERTON gezeigt haben. Die Bindung dieser Stoffe an die Zellen ist eine sehr lockere, da sie denselben leicht durch indifferente Lösungsmittel entzogen werden. Daraus schließt EHRLICH daß es sich nicht um festere chemische Verbindungen mit dem Protoplasmamolekül, sondern nur um eine Art starrer Lösung oder lockerer Salzbildung handelt.

In einem Vortrage über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung hat EHRLICH die große Bedeutung der konstitutiven Eigenschaften der körperfremden Elemente für ihre Verteilung auf die verschiedenen Organzellen und für ihre differenten Wirkungen besonders hervorgehoben

Digitized by Google

und ein sehr wertvolles Beobachtungsmaterial für dieses überaus wichtige Forschungsgebiet zusammengetragen. Er weist dort die von Löw verfochtene Annahme, daß die erwähnten körperfremden Substanzen (Narcotica, Antipyretica, Farbstoffe etc.) wirkliche Synthesen mit dem lebenden Protoplasma eingehen, sich also ähnlich wie die assimilierbaren Nährstoffe verhalten, energisch zurück, indem er nicht nur die schon erwähnte leichte Extraktionsfähigkeit dieser Stoffe aus den tierischen Geweben betont, sondern auch darauf hinweist, daß er noch nie bei Injektion geeigneter basischer Farbstoffe in den lebenden Körper Farbenänderungen habe eintreten sehen, die außerhalb des Tierkörpers so leicht bei Ersatz der Amidogruppen durch Aldehydreste zustande kommen. Wenn die Farbstoffe wirklich substituierend in das Protoplasmamolekül eintreten, so müßten doch gelegentlich bei den zahlreichen bis jetzt vorgenommenen Experimenten auch derartige Veränderungen der Farbstoffe beobachtet worden sein.

Im Gegensatz dazu zeigen diejenigen Stoffe, welche als assimilationsfähig bezeichnet werden und die specifischen Nährstoffe des Protoplasmas darstellen, eine sehr feste Verbindung mit dem Zellprotoplasma, von dem sie, wie z. B. der Zucker, nur durch sehr energisch wirkende Mittel, Kochen mit Säuren etc. abgespalten werden können. Da nun durch Injektion gewöhnlicher Nährstoffe, wie z. B. der verschiedenen Eiweißstoffe, ganz specifische Antikörper (Coaguline, Präcipitine) gebildet werden, so nimmt Ehrlich an, daß bei der Assimilierung der Nährstoffe eine ähnliche Bindung an die Rezeptoren des Protoplasmamoleküls stattfindet, wie bei der Bindung der Toxine. Während aber das Toxin relativ einfach gebaut ist, die toxische Wirkung seiner toxophoren Gruppe sehr leicht durch den Rezeptor des Protoplasmamoleküls auf das letztere übertragen werden kann, handelt es sich bei der Verankerung der Eiweisnährstoffe um sehr komplizierte Gebilde, die erst weiter zerlegt werden müssen, um für das Protoplasma nutzbar gemacht werden zu können. Das geschieht am besten, wenn der Rezeptor, welcher das Eiweißmolekül an das Protoplasma verankert, zugleich eine fermentartige Gruppe enthält, welche nun die weitere Zerlegung des Riesenmoleküls besorgt. Der Rezeptor für die Nahrungseiweißmoleküle ist also komplizierter gebaut, als derjenige für die Toxine. Während der letztere nur eine einzige haptophore Gruppe darstellt, die mit der haptophoren Gruppe der Toxine sich verbindet, enthält der erstere zwei Gruppen, eine haptophore, welche die Verankerung besorgt, und eine zymophore, welche die fermentative Zerlegung des verankerten Moleküls bewirkt.

Digitized by Google

Die ersteren nennt EHRLICH Rezeptoren I. Ordnung, die letzteren Rezeptoren II. Ordnung. Noch anders sind die Rezeptoren III. Ordnung gebaut, welche die Verankerung der komplizierten, von zerfallenen Bakterien und tierischen Zellen gebildeten Körper vermitteln und nach ihrer Abstoßung als Hämolysine, Bakteriolysine, Cytolysine im Blute kreisen. Schon oben ist ausgeführt, daß bei der Wirkung dieser Lysine zwei Stoffe zusammenwirken müssen, der Immunkörper und das Komplement. Dem in das Blut abgestoßenen Immunkörper entspricht der am Protoplasma festsitzende Rezeptor. Er muß wie dieser gebaut sein. Er enthält also eine haptophore Gruppe, welche die Verankerung der komplizierten Zerfallsprodukte der Bakterien, roten Blutkörperchen etc. besorgt, und eine zweite Gruppe, welche aber nicht wie bei den Rezeptoren II. Ordnung schon für sich fermentartig wirkt, sondern nur die Fähigkeit hat, fermentartige, im normalen Blut kreisende Körper, die sog. Komplemente, an sich zu reißen. Erst dadurch wird der verankerte Stoff weiterer Zerlegung und Nutzbarmachung für die Zelle zugänglich. Und während

Fig. 7.

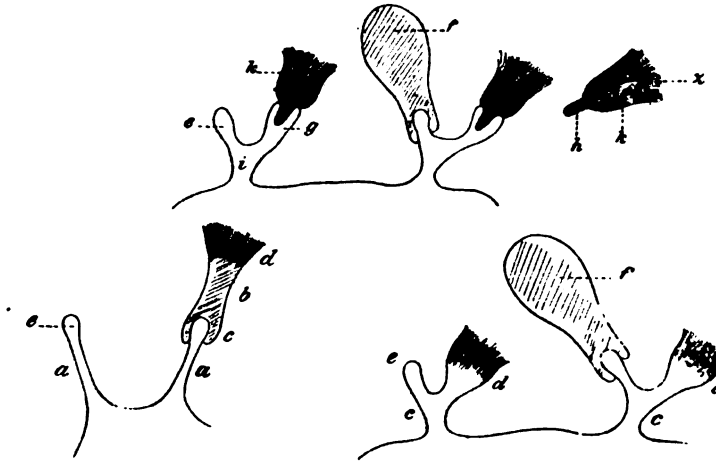


Fig. 5. Fig. 6.

Schematische Darstellung der Rezeptoren nach EHRLICH.

Fig. 5. Rezeptoren I. Ordnung (*a*): *e* haptophorer Komplex, *b* aufgenommenes Toxinmolekül mit haptophorer (*c*) und toxophorer Gruppe (*d*).

Fig. 6. Rezeptoren II. Ordnung (*c*) mit haptophorer (*e*) und zymophorer Gruppe (*d*). Aufgenommenes Nährmolekül (*f*).

Fig. 7. Rezeptoren III. Ordnung (*i*): *e* haptophore Gruppe, *g* komplementophile Gruppe, *k* Komplement mit haptophorer (*h*) und zymotoxischer Gruppe (*x*). Aufgenommenes Nährmolekul (*f*).

Digitized by Google

die überregenerierten und in das Blut abgestoßenen Rezeptoren I. Ordnung, die Antitoxine, durch einfache Verbindung mit den Toxinen die Wirkung derselben aufheben, die Rezeptoren II. Ordnung, d. h. die Coaguline, Präcipitine nach ihrer Verbindung mit den Nähreiweißstoffen kraft der ihnen eigenen zymophoren Gruppe die spezifischen Gerinnungen und Niederschläge sofort und direkt auslösen, sind die ins Blut abgestoßenen Rezeptoren III. Ordnung auch nach ihrer Verbindung mit den zu ihrer Erzeugung benutzten Zellen (roten Blutkörperchen, Bakterien etc.) so lange unwirksam, als nicht noch die normaler Weise im Blut vorhandenen Komplemente an die bereits an die Zelle gebundenen Rezeptoren herantreten und ihre fermentartige Wirkung ausüben. Für diese 3 Formen von Rezeptoren stellt EHRLICH vorstehende Schemata auf (Fig. 5—7).

Die so verschieden gebauten Rezeptoren bewirken also die Verankerung der gewöhnlichen Nährstoffe, sowie der Toxine und der Zerfallsprodukte absterbender Bakterien und Zellen. Solange sich die ungebundenen Rezeptoren an dem lebenden Protoplasmamolekül befinden, wirken sie zuleitend, indem sie die genannten Stoffe, nützliche wie schädliche, an die Zelle binden. Sobald sie durch Ueberregeneration ins Blut abgestoßen sind, wirken sie ableitend, indem sie sich schon im Blut mit den genannten Stoffen vereinen und so die Zellen vor der Einwirkung derselben schützen. Diese abgestoßenen Rezeptoren bezeichnet EHRLICH als Haptine, die weiter in Haptine I., II. und III. Ordnung, dem Bau der Rezeptoren entsprechend, getrennt werden können.

Fig. 8. Fig. 9. Fig. 10.

Uniceptoren. Amboceptoren.

Fig. 8—10. Schematische Darstellung der freien Rezeptoren (Haptine). Fig. 8: Haptine I. Ordnung (Antitoxine etc.). Fig. 9: Haptine II. Ordnung (Agglutine etc.). Fig. 10: Haptine III. Ordnung (Hämolysine etc.).

Die Haptine I. und II. Ordnung faßt EHRLICH auch als Uniceptoren zusammen, die Haptine III. Ordnung, welche zwei ungebundene Gruppen, die eine zur Verankerung, die andere zur Verbindung mit dem Komplement besitzen, werden als Amboceptoren

Digitized by Google

bezeichnet. Der Amboceptor entspricht also dem früher sogenannten Immunkörper.

Zu den Haptinen I. Ordnung gehören die Antitoxine und Antifermente.

Zu den Haptinen II. Ordnung gehören die Agglutinine, Coaguline und Präcipitine.

Zu den Haptinen III. Ordnung gehören die Cytolysine, Hämolysine und Bakteriolysine.

Da nun zwischen der Wirkung normaler Nährstoffe (verschiedener Eiweiße) und der Bildung ihrer Antikörper einerseits und derjenigen der Toxine und Antitoxine andererseits kein Unterschied existiert, dieselbe vielmehr in übereinstimmender Weise erklärt werden kann, so stellt die Erzeugung der Antitoxine etc. nichts Ungewöhnliches, sondern nur die Reproduktion eines Vorganges des normalen Zelllebens dar (EHRLICH).

Die feste chemische Bindung, welche die Toxine etc. mit dem Protoplasmamolekül eingehen, erklärt auch, warum sie allein im stande sind, Antikörper zu erzeugen, nicht aber die nur in lockere Beziehung tretenden Alkaloide, Farbstoffe, Antipyretica.

Das ist in kurzen und recht groben Zügen die Entwickelung der EHRLICH'schen Theorie, deren Anwendung auf die einzelnen Formen der bei den künstlichen Immunisierungen sich abspielenden Antikörperbildung noch etwas genauer besprochen werden soll, wobei auch die ihr gemachten Einwände Erwähnung finden werden.

II. Teil.

Weiterer Ausbau der Theorie und die ihr gemachten Einwände.

Die Toxine und Antitoxine, Fermente und Antifermente.

Gesetz der chemischen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin im Reagenzglase.

In diesem Kapitel interessiert uns zunächst die Frage, wie wir uns die Wirkung des Antitoxins auf das Toxin vorzustellen haben. Daß keine Zerstörung des Toxins stattfindet, hatten die Versuche von BUCHNER, ROUX und VAILLARD, CALMETTE, WASSERMANN zur Genüge gezeigt. Daß die Wirkung bereits außerhalb des Körpers eintritt, zeigen EHRLICH's Reagenzglasversuche mit Ricin und Antiricin. In demselben Sinne sprechen FRASER's Beobachtungen über

Digitized by Google

Schlangengift und sein Antitoxin. Eine vorherige Mischung des Antitoxins mit dem Gift in vitro wirkte viel energischer als die gleichzeitige getrennte Einspritzung in den Tierkörper. In ähnlicher Weise wie EHRLICH für das Antiricin, konnte H. KOSSEL für das Antitoxin des Aalserums zeigen, daß dasselbe mit dem Aalserum im Reagenzglase gemischt die hämolytische Wirkung des Serums aufhob. Wichtig war, daß dasselbe Mischungsverhältnis nötig war, um bei nachträglicher Injektion in ein Versuchstier die völlige Neutralisation des giftigen Serums zu bewirken. Damit war von neuem bewiesen, daß die Wirkung des Antitoxins auf das Toxin sofort, auch im Reagenzglase eintritt, und daß es sich nicht um eine äußerst schnelle Immunisierung der Körperzellen durch das im Gemisch enthaltene Antitoxin handelt, wie BUCHNER glaubte, noch um eine unter der fermentartigen Wirkung der Körperzellen stattfindende Umwandlung des Antitoxins, welches nun erst wirksam würde, wie es u. a. auch WASSERMANN für das Antitoxin des Pyocyaneusgiftes nach den von PFEIFFER für die baktericiden Substanzen gegebenen Hypothesen annahm. Zu ganz ähnlichen Resultaten wie KOSSEL kamen zu gleicher Zeit CAMUS und GLEY. Die bereits von KANTHACK gefundene antiagglutinierende und antilytische Kraft des Antitoxins des Cobragiftes wurde auch von MYERS und von STEFFENS festgestellt. Die Untersuchungen von v. DUNGERN, MORGENROTH und BRIOT über die Antikörper des Labenzyms etc. sprechen in demselben Sinne. NEISSER und WECHSBERG konnten die Wirkung des Antileukocidins auf das Leukocidin in vitro makroskopisch demonstrieren. Mischt man ein lebende Leukocyten enthaltendes aseptisches Exsudat mit Methylenblau und überschichtet es mit Paraff. liquidum, um den Zutritt von Sauerstoff zu verhindern, so entfärbt sich allmählich die Flüssigkeit. Sind die Leukocyten durch Leukocidinzusatz getötet, so bleibt die Entfärbung aus. Setzt man dem Leukocidin hinreichende Mengen von Antileukocidin zu und mischt es dann mit dem Exsudat, so bleiben die Leukocyten am Leben und die Entfärbung tritt ein.

Auch BEHRING schloß sich der Theorie der chemischen, unabhängig von vitalen Prozessen vor sich gehenden Bindung bald voll und ganz an. Er verwies besonders auf das bekannte Beispiel von der Entgiftung der Cyanverbindungen durch Natriumhyposulfit. (LANG, HEYMANS und MARTIN). Spritzte man letzteres in das Blut der Versuchstiere ein, so wurden die nachträglich an anderer Stelle in das Blut eingeführten Cyanverbindungen in die ungiftigen Rhodanverbindungen übergeführt. Mischte man Cyankali mit Natriumhyposulfit im Reagenzglase in alkalischer Lösung und ließ es

Digitized by Google

einige Zeit stehen, so zeigte sich derselbe Effekt, ja die Entgiftung war eine noch stärkere, als die bei getrennter Einspritzung im Tierkörper stattfindende. Daraus schloß BEHRING mit Recht auf eine chemische Bindung im Reagenzglase und übertrug diese Anschauung auf die ganz gleichartig verlaufenden Wirkungen des Tetanusantitoxins auf das Tetanustoxin.

Einen direkten Beweis für die im Reagenzglase stattfindende Verbindung zwischen Antitoxin und Toxin brachten MARTIN und CHERRY auf ganz anderem Wege. Sie stellten sich Antitoxin-Toxingemische des Schlangengiftes dar und versuchten dieselben in verschieden langen Zwischenräumen nach dem Zusammenfügen durch eine Membran zu filtrieren. Wenn keine chemische Bindung zwischen Toxin und Antitoxin eintrat, so mußte das erstere, welches viel kleinere Moleküle als das letztere besitzt, von dem Gemisch getrennt werden können. Das gelang aber nur direkt nach dem Zusammenmischen, d. h. zu einer Zeit, wo die Vereinigung noch nicht genügend stattgefunden hatte, nie nach längeren Zeiträumen.

Für eine feste Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin spricht endlich der Umstand, daß man mit völlig neutralisierten Toxin-Antitoxingemischen Tiere nicht mehr immunisieren kann, weil eben alles Toxin gebunden ist und keine Wirkung mehr auf die Körperzellen ausübt.

Wenn durch alle diese Versuche die Annahme der direkten chemischen Bindung von Toxin und Antitoxin bewiesen zu sein scheint, so sind dennoch einige der Erklärung harrende Ausnahmen oder gewisse, die chemische Reaktion störende Einflüsse zu erwähnen. Daß die Reaktion in schwächeren Lösungen langsamer verläuft als in konzentrierten, ist schon oben erwähnt; das stimmt nach EHRLICH mit bekannten chemischen Vorgängen bei der Bildung der Doppelsalze überein. KNORR fand, daß ein in 10% Kochsalzlösung befindliches Gift weniger energisch vom Antitoxin gebunden wird, als ein in destilliertem Wasser gelöstes Gift.

Der Zusatz verschiedener Blutarten, z. B. des Taubenblutes (RANSOM, BEHRING und KITASHIMA), zu einer Toxinlösung hat auf die Bildung des nachträglich zugesetzten Antitoxins einen hemmenden Einfluß. Man kann daran denken, daß das Toxin durch gewöhnliche im Taubenblut enthaltene Haptine zum Teil gebunden wird und daß die mit stärkerer Avidität begabten specifischen Antitoxine die Haptine des Taubenblutes erst ablösen müssen.

Digitized by Google

Wirkung der Antitoxine im Tierkörper.

Wir kommen damit zu einer anderen Fragestellung des Problems. Ist im Tierkörper die Wirkung des Antitoxins auf das Toxin von gleicher Art wie im Reagenzglase und ist mit der Bindung des Toxins an das Antitoxin der Prozeß der Entgiftung fertig vollzogen oder nicht. Die EHRLICH'sche Anschauung, die in der im Tierkörper stattfindenden chemischen Bindung von Toxin und Antitoxin das Wesentliche sieht, ist nicht ohne Anfechtung geblieben. Ihr Hauptgegner ist METSCHNIKOFF.

METSCHNIKOFF erkennt die chemische Bindung von Toxin und Antitoxin an, glaubt aber, daß damit der Prozeß der Unschädlichmachung der Toxine noch nicht beendet sei. Die Antitoxine entsprechen nur dem Immunkörper der Hämolysine, die sich auch mit den roten Blutkörperchen fest verbinden, diese aber dadurch erst für die verdauende Wirkung der Alexine vorbereiten. So werden die Toxine durch Bindung mit den Antitoxinen nur für den Körper verdauungsfähiger. Diese Verdauung geschieht nach METSCHNIKOFF nicht durch freie Komplemente, die er, wie wir später sehen werden, auch für die Zerstörung von Bakterien, Blutkörperchen etc. in der Bauchhöhle immunisierter Tiere leugnet, sondern durch die komplementhaltigen Leukocyten. Die Leukocyten werden durch das Antitoxin förmlich stimuliert, zur kräftigeren Verdauung der Toxine angeregt.

Um seine Ansicht von dem Einfluß der Körperzellen auch bei der Wirkung des Antitoxins auf das Toxin zu erläutern, zitiert METSCHNIKOFF die Versuche mit baktericiden Stoffen, wo man ja gleichfalls, wenn auch nur in geringem Umfange, die Abtötung der Bakterien in vitro verfolgen könne. Trotzdem würde keiner behaupten, daß die baktericide Wirkung der Sera ein einfacher chemischer Bindungsvorgang sei. Dieser Einwurf ist durch die sonst bestehenden großen Unterschiede, besonders das Fehlen der Gesetzmäßigkeit bei multiplen Dosen zu widerlegen.

Aber es sind andere positive Versuche, auf die METSCHNIKOFF sich stützt, um die angeblichen Unzulänglichkeiten der EHRLICH'schen Theorie darzulegen, vor allem die bereits früher erwähnten Versuchsergebnisse von BUCHNER, ROUX und VAILLARD.

BUCHNER stellte sich ein Antitoxin-Tetanustoxingemisch dar, welches für Mäuse ganz oder nahezu ganz unschädlich war, also so gut wie neutralisiert war. Das gleiche Gemisch in derselben Quantität wirkte aber sehr stark auf Meerschweinchen ein. Wenn auch die

Digitized by Google

Meerschweinchen viel empfänglicher gegen Tetanusgift sind wie Mäuse, so mußte doch dieser auffallende Unterschied bei der sehr geringen Dose, die zur Anwendung kam, und dem viel größeren Körpergewicht des Meerschweinchens überraschen.

Roux und Vaillard stellten fest, daß Antitoxin-Toxingemische des Tetanusgiftes, welche für normale Meerschweinchen unwirksam waren, für solche Tiere, die vorher gegen den Vibrio Massauah immunisiert worden waren, sehr giftig wirkten. Weigert hat diese Erscheinungen durch die Annahme zu erklären versucht, daß in dem Körper der vorbehandelten Tiere Stoffe im Blute auftreten, welche infolge einer stärkeren Affinität zum Antitoxin die Verbindung des Toxin-Antitoxins lösen und so das Toxin zur Wirkung kommen lassen.

Diese Weigert'sche Erklärung acceptiert Metschnikoff, indem er dabei das Hauptgewicht auf diesen unbekannten, im Körper wirkenden Faktor legt.

Aber es ist für die Buchner'schen und Roux-Vaillard'schen Experimente noch eine andere Erklärung als die Weigert'sche möglich. Wir wissen jetzt, wie später gezeigt werden wird, daß die Toxine nicht nur von den besonders giftempfänglichen Zellen, sondern von den verschiedensten Geweben zurückgehalten werden (p. 106). Es kann daher ein Toxin-Antitoxingemisch, welches bei Mäusen keine Symptome mehr hervorruft, doch noch freies Toxin enthalten. Dieses wird aber bei der subkutanen Injektion von dem das Tetanustoxin bindenden Bindegewebe zurückgehalten und gelangt nicht zu den Nervenzellen. Beim Meerschweinchen ist diese Bindung durch andere Gewebe als das Nervensystem eine viel schwächere, minimale. So gelangt der an den Mäusekörper gebundene Toxinüberschuß beim Meerschweinchen ungestört zu den Nervenzellen und erzeugt die typische Erkrankung. Es genügen dazu sehr geringe Dosen von Toxinüberschuß, weil das Meerschweinchen äußerst empfindlich ist. Auf die Möglichkeit, daß die Buchner'schen Toxin-Antitoxingemische nicht völlig neutralisiert waren, weist schon Weigert hin.

s. auch S. 99.

Eine weitere Stütze für seine Auffassung besonderer im Körper wirkender Kräfte sieht Metschnikoff darin, daß das Serum der gegen Tetanusgift oder gegen Hundswut immunisierten Tiere auch gegen Schlangengift wirkt, das Antitoxin des Schlangengiftes auch gegen Skorpiongift (Calmette, Metschnikoff). Indes läßt sich leicht annehmen, daß gerade in den letztgenannten Fällen, wo die Zellen des Centralnervensystems die Angriffspunkte des Giftes darstellen, von den kompliziert gebauten Giften Seitenketten okkupiert worden sind, die zum Teil für alle diese Gifte gleich gute Rezeptoren

Digitized by Google

darstellen. Es wird später noch darauf zurückzukommen sein, daß man für die Gifte und Gegengifte sehr komplizierte Zusammensetzungen, eine Vielheit von haptophoren Gruppen und entsprechenden Rezeptoren, resp. frei gewordenen Haptinen annehmen muß.

Schwierigkeiten bietet indes ein anderes, von METSCHNIKOFF zitiertes Experiment. Mischt man eine Dose Skorpiongift, welches Mäuse sehr schnell tötet, mit Krebsblut, so bleibt die tödliche Wirkung für Mäuse aus. Man könnte also denken, daß das Krebsblut einen antitoxischen Körper gegen das Skorpiongift enthält. Das ist aber nicht der Fall. Injiziert man eine viel kleinere Dose von Skorpiongift, als für die Maus tödlich ist, einem Krebs, so geht der Krebs sehr schnell zu Grunde. Spritzt man Krebsblut einem anderen Krebs ein und zugleich Skorpiongift, so stirbt der Krebs. Es bleibt in diesem Falle unklar, worauf die Wirkung des Krebsblutes bei der Injektion des Skorpiongiftes in die Maus beruht. Man könnte freilich daran denken, daß das Skorpiongift aus verschiedenen Körpern besteht, von denen ein Teil A für die Maus giftig, für den Krebs ungiftig, ein Teil B für die Maus ungiftig, für den Krebs aber giftig ist. Durch das Krebsblut wird A neutralisiert und die Maus bleibt am Leben. Bei der Injektion des Giftes in den Krebs kommt aber B ungeschwächt zur Wirkung.

METSCHNIKOFF sucht die paradoxe Erscheinung in seinem Sinne zu erklären. Das Krebsblut enthält nach ihm einen Stoff, welcher für sich allein nicht im Stande ist, die Intoxikation zu hemmen, welcher aber bewirkt, daß das Schlangengift im Körper der Maus von einem anderen, an und für sich wenig wirksamen Körper (i. e. Leukocyten) zerstört wird. Deshalb spielt, nach METSCHNIKOFF, der Antitoxingehalt des Blutes allein nur eine unterstützende Rolle bei der aktiven Immunisierung eines Tieres; vielmehr sind es die Leukocyten, welche durch den Immunisierungsprozeß geeigneter gemacht werden, die Gifte in sich aufzunehmen und zu zerstören.

Zu Gunsten dieser Anschauung führt METSCHNIKOFF alle diejenigen Beobachtungen von M. BEHRING, KNORR, RANSOM, KITASHIMA, BRIEGER an, wo stark immunisierte Tiere mit hohem Antitoxingehalt des Blutes nach einer wenig oder garnicht erhöhten neuen Toxininjektion plötzlich verstarben, zum Teil unter den klassischen Symptomen der betreffenden Krankheit, z. B. des Tetanus (BRIEGER). Diese auffällige Erscheinung erklärt BEHRING durch eine erhöhte Empfänglichkeit der Zellen für das Gift, die durch die Immunisierung hervorgerufen ist. Pferde, die aktiv, d. h. durch Einspritzen von steigendeu Dosen Toxins immunisiert worden sind,

Digitized by Google

sind nach BEHRING empfindlicher gegen das Toxin, als passiv, d. h. durch Einspritzen von Immunserum immunisierte Tiere. In einem Falle von SALOMONSEN-MADSEN zeigte ein hochimmunisiertes Pferd nach dem Einspritzen einer bestimmten Toxinmenge einen so hochgradigen Abfall seines Toxingehaltes, daß derselbe der 12000fachen Menge des eingeführten Toxins entsprach. Diese merkwürdigen Erscheinungen der Hypersensibilität und der auffälligen Schwankungen im Antitoxingehalt glaubt METSCHNIKOFF nur durch besondere Kräfte des Tierkörpers erklären zu können, welche bei der Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin zur Wirkung gelangen. Indes wolle man bedenken, daß es sich in den letztzitierten Fällen nicht um die einfache Wirkung des an und für sich unschädlichen Antitoxins auf den toxinhaltigen Körper handelt, wovon eigentlich nur die Rede ist, sondern gerade vom Gegenteil, von der Einwirkung des giftigen Toxins auf ein antitoxinhaltiges Serum im lebenden Tierkörper. Daß dabei die lebendigen Kräfte des Tierkörpers eine große Rolle spielen, ist ja gerade EHRLICH's Theorie, indem das Toxin die Körperzellen zur erhöhten Produktion von Seitenketten und zu ihrer Abstoßung d. h. zur Bildung der Antitoxine zwingt. Daß es hierbei gelegentliche Ausnahmen und paradox erscheinende Resultate giebt, die noch der Erklärung bedürfen, ist nicht verwunderlich.

Wir wissen jetzt, wie später gezeigt werden soll, daß die Toxine nicht nur von den giftempfindlichen Zellen, sondern von den Zellen der verschiedensten Organe, Leukocyten, Bindegewebszellen etc. gebunden werden und daß diese auch Antitoxine erzeugen können. Andererseits muß man bedenken, daß die Reproduktion von Seitenketten auch allmählich erlahmen kann und daß die am stärksten in Anspruch genommenen Zellen am ersten einen solchen Schwund ihrer Rezeptorengruppen zeigen werden. Spritzt man daher einem Pferde, dessen blutbereitende Organe und Bindegewebssystem allmählich an Seitenketten verarmt ist, Toxin ein, so wird sich dieses hauptsächlich in den Nervenzellen verankern und so den tödlichen Tetanus trotz hohen Antitoxingehaltes des Blutes hervorrufen. Denn das Toxin hat, wie wir aus später zu erörternden Gründen annehmen müssen, im aktiv immunisierten Tier eine größere Avidität zu den Rezeptoren der Körperzellen, als zu den freien Antitoxinen, während das Umgekehrte für die passive Immunisierung gilt. Daß thatsächlich ein totaler Verlust an Rezeptorengruppen bei immunisierten Tieren eintreten kann, beweist der Umstand, daß Pferde, die enorme Dosen von Toxin vertrugen, schließlich kein Antitoxin mehr lieferten. Da die Rezeptoren fehlen, keine Giftwirkung und natürlich auch keine

Digitized by Google

Antitoxinbildung. Es fehlen aber nur die specifischen bei dem Immunisierungsprozeß in Anspruch genommenen Rezeptorengruppen, alle anderen sind wohl erhalten. So kann dasselbe Tier, welches kein Diphtherieantitoxin mehr liefert, noch sehr wohl imstande sein, Tetanusantitoxin zu erzeugen. So befindet sich in der serotherapeutischen Station des Instituts PASTEUR ein Pferd, das nacheinander zur Antitoxingewinnung gegen Tetanus, Diphtherie und Pest benutzt worden ist.

Man wird also METSCHNIKOFF vollkommen darin beistimmen, daß die Giftempfänglichkeit eines aktiv immunisierten Tieres nicht nur von dem Antitoxingehalt seines Blutes, sondern auch von dem Zustand seiner Körperzellen abhängt. Freilich haben METSCHNIKOFF und EHRLICH über die den Immunisierungsprozeß begleitenden Veränderungen der Körperzellen sehr verschiedene Anschauungen, wie oben gezeigt worden ist.

Auch hat METSCHNIKOFF EHRLICH gegenüber keine genügenden Beweise dafür erbringen können, daß bei der passiven Immunisierung, d. h. Uebertragung antitoxinhaltigen Serums auf ein zu vergiftendes Tier andere Prozesse als die der einfachen Bindung zwischen Toxin und Antitoxin eine Rolle spielen.

Daß thatsächlich die von METSCHNIKOFF supponierte Wirkung der Leukocyten oder der von ihnen sezernierten Komplemente keine Rolle bei der Toxin-Antitoxinwirkung spielt, hat WASSERMANN durch folgende Experimente zu beweisen gesucht. Er injizierte den Versuchstieren Diphtherietoxin-Antitoxingemische zugleich mit antikomplementhaltigem Serum, welches, wie wir später sehen werden, die Wirkung der Komplemente aufhebt. Die Tiere blieben ebenso gesund wie die, welche nur einfache Toxin-Antitoxingemische erhalten hatten.

Abstammung der Antitoxine von den Toxinen?

Was die zweite wichtige Frage, die Entstehung der Antitoxine anbelangt, so haben wir uns dieselben nach der EHRLICH'schen Theorie als eine Funktion der Körperzellen vorzustellen. Die gegenteilige Anschauung, daß die Antitoxine nichts anderes wie umgewandelte Toxine sind, wie sie BUCHNER vertritt und wie sie METSCHNIKOFF auch heute noch für diskutabel hält, war schon vor EHRLICH's Untersuchungen durch die Versuche von ROUX-VAILLARD unhaltbar geworden. Die Autoren zeigten, daß man einem gegen Tetanus immunisierten Tiere durch wiederholte Aderlässe die Gesamtmenge seines Blutes entziehen könne und daß das stets neu regenerierte

Digitized by Google

Blut doch noch dieselbe oder nahezu dieselbe antitoxische Kraft wie das ursprüngliche besitzt, wenn auch keine einzige Toxineinspritzung mehr gemacht worden ist. Auch verliert das immunisierte Tier mit dem Urin und in gegebenen Fällen mit der Milch täglich große Mengen von Antitoxin und doch vermindert sich die antitoxische Kraft des Serums, obwohl keine weitere Toxininjektion stattfindet, während der folgenden Wochen nicht oder nur sehr langsam.

SALOMONSEN-MADSEN konnte durch Pilokarpininjektion die Produktion von Antitoxin steigern, gleichfalls ein Beweis, daß es sich nicht um eine einfache Umwandlung des Toxins, sondern um einen vitalen Vorgang handelt. KNORR konnte weiterhin zeigen, daß eine Toxineinheit ca. 100000 Antitoxineinheiten erzeugt. Eine einfache Umwandlung des Toxins in Antitoxin kann also nicht vorliegen.

Gegen diese Einwürfe erwidert METSCHNIKOFF, daß es sich in den erstgenannten Fällen doch sehr wohl um eine Ablagerung umgewandelter Toxine in die Körperzellen handeln könne, die erst allmählich, besonders rasch aber bei Injektion von Pilokarpin in die Blutbahn abgestoßen würden. Er stellt sich vor, daß das Toxin innerhalb der Körperzellen umgewandelt und dann in äußerst feiner Verteilung mit anderen immunisierenden Substanzen von ihnen sezerniert wird.

Gegen die Thatsache, daß auch im Blute normaler, d. h. nicht immunisierter Pferde gleichfalls antitoxische Körper gegen Diphtherietoxin gefunden werden, die also nicht von Toxin abstammen können, wendet METSCHNIKOFF ein, daß diese Tiere doch vielleicht eine geringe Diphtherie unbemerkt überstanden haben. So fand FOERSTER ein starkes Agglutinationsvermögen gegen Typhusbacillen bei einem Knaben, der inmitten einer typhuskranken Familie lebte, selbst aber keine Zeichen der Erkrankung aufgewiesen hatte. Der von BUCHNER und METSCHNIKOFF vertretenen Anschauung, daß die Antitoxine modifizierte Toxine + besondere Sekretionsprodukte der Zellen seien, tritt auch GRUBER in seiner jüngsten Veröffentlichung bei. Er kann sich nicht vorstellen, daß alle die specifischen Antikörper normale Bestandteile des Blutes seien, die nur nach Bedarf reichlicher produziert würden. Da aber die genannten Autoren keine Thatsachen beibringen, welche mit EHRLICH's Theorie in Widerspruch stehen, so muß man die letztere wohl gelten lassen und auf der Annahme, daß die Antitoxine Derivate der lebenden Körperzellen sind, weiterbauen. Daß die Zellen eine wichtige Rolle bei der Bereitung der Antitoxine spielen, geben ja auch die genannten Autoren zu. Die Abstoßung der Seitenketten kann man schließlich auch als

Digitized by Google

Sekretion bezeichnen und somit die beiden Anschauungen noch mehr versöhnen. Nur der Unterschied bleibt, daß nach BUCHNER, METSCHNIKOFF und GRUBER das in die Zellen abgelagerte und die Sekretion der Immunsubstanzen hervorrufende Toxin in den Antitoxinen wiedererscheint und gerade ihre Spezifizität bedingt, während es nach EHRLICH wohl die Produktion und Abstossung der Seitenketten (Antitoxin) verursacht, seinerseits aber mit den Antitoxinen nichts zu thun hat.

Abstammung der Antitoxine von den Körperzellen.

Es fragt sich nun weiter, welche Zellen kommen als Produzenten der Antitoxine in Betracht. Nach EHRLICH's ursprünglicher Meinung gerade diejenigen, welche die Giftwirkung zeigen, denn bei ihnen mußte man die geeigneten Rezeptoren für das Gift voraussetzen. Also mußte man weiter forschen. Wo bleibt das in den Tierkörper eingespritzte Gift? Wird es thatsächlich an die giftempfindlichen Zellen gebunden?

Werden die Toxine an die giftempfindlichen Zellen gebunden?

RANSOM suchte diese Frage an den mit Tetanustoxin vergifteten Tieren zu lösen. Untersuchte er die Organe vergifteter Tauben, so fand er, daß alle Organe giftig waren, also ungebundenes Gift enthielten, nur nicht das Centralnervensystem. Alsbald folgte der schon oben zitierte Versuch von WASSERMANN und TAKAKI, welche Gehirnbrei von Meerschweinchen mit Tetanustoxin verrieben und dieses Gemisch den Versuchstieren injizierten. Sie blieben gesund. Leber, Milz, Nierengewebe etc. hatten keinen hemmenden Einfluß auf das Toxin. KEMPNER kam bei dem auf das Nervensystem specifisch einwirkenden Botulismusgift zu gleichen Resultaten. BLUMENTHAL hat Meerschweinchen und Kaninchen Tetanusgift eingespritzt und beobachtet, daß dann die giftbindende Eigenschaft des Rückenmarkes abnahm, weil ja bereits ein Teil der Zellen mit Toxin beladen war. Daß wirklich eine Bindung des Giftes durch die Rückenmarksubstanz vorliegt, beweist er dadurch, daß er frischen Rückenmarksbrei mit Toxinlösungen mischt und dann abcentrifugiert. Das Toxin läßt sich so aus der Lösung völlig entfernen. Daß es sich nicht um ein mechanisches Niederreißen handelt, beweist der Gegenversuch mit gekochtem Rückenmark. Es tritt keine Bindung des Toxins ein.

Umgekehrt konnte BLUMENTHAL nachweisen, daß die Nervensubstanz des gegen Tetanus wenig empfänglichen Huhnes auch nur eine geringe bindende Kraft besaß, die erst bei längerem Stehen-

Digitized by Google

lassen der Gehirnmischung mit dem Toxin zu Tage trat. Gekochte Gehirnsubstanz zeigte diese Toxinabschwächung nicht. Spritzt man also Toxin dem Huhne direkt unter die Subarachnoidealhaut ein, so wird es bei reichlich zugeführter Toxinmenge trotz der relativ spärlichen Entwickelung der haptophoren Gruppe erkranken. Durch alle diese Versuche scheint der Beweis geliefert, daß das Tetanusgift thatsächlich an die Zellen gekettet wird, auf die es seine giftigen Wirkungen ausübt.

Werden von diesen giftempfindlichen Zellen auch die Antitoxine geliefert?

Danach mußten die Nervenzellen auch die Antitoxine produzieren. Gegen diese Deutung der Versuche sind mehrfache Widersprüche erhoben und andere Versuche als Gegenbeweise angeführt worden. Den Irrtum von ROUX und BORREL, von MARIE und von METSCHNIKOFF, daß die WASSERMANN'schen Versuche hinfällig seien und das Gehirn nicht die Produktionsstätte der Antitoxine sein könne, weil man beim Einspritzen von Tetanusgift in das Gehirn des immunisierten Tieres typischen Tetanus erhält oder durch getrenntes Einspritzen von Gehirn und Tetanusgift die Tiere nicht retten könne, hat schon WEIGERT aufgeklärt. Wenn sich die Toxine mit den die Seitenketten tragenden lebenden Zellen des Nervensystems bei direkter Einspritzung ins Gehirn verbinden, so wirken sie eben giftig, wenn sie aber an tote Zellen (Gehirnbrei) gebunden sind, und diese nun einem anderen Tiere injiziert werden, so wirken die Toxine eben nicht mehr, weil sie bereits fixiert sind und nicht mehr an die lebenden Nervenzellen herantreten können.

Solange die Seitenketten an der lebenden Zelle festsitzen, wirken sie zuleitend, binden das Gift an die lebende Zelle, sobald sie in das Blut abgestoßen sind und mit dem Toxin in Berührung gebracht werden, wirken sie ableitend, indem sie die lebenden Zellen vor der Giftbindung bewahren.

Dagegen hat METSCHNIKOFF neue Einwände erhoben. DANYSZ hat nachweisen können, daß solche Gehirn-Toxingemische bei längerer Mazeration in physiologischer Kochsalzlösung etc. das Toxin wieder freigeben. Da wir aber wissen, daß die Antitoxine in Toxin-Antitoxingemischen leichter zerstört werden wie die Toxine, so würde das nichts Ueberraschendes haben.

METSCHNIKOFF und später COURMONT und DOYON zeigten, daß die Gehirnsubstanz von Fröschen mit Tetanustoxin vermischt, keine schützende Wirkung ausübte, obwohl das Gehirn der Frösche für

Digitized by Google

direkte Toxininjektion sehr empfänglich ist. Aber COURMONT und DOYON haben das Gift nur kurze Zeit, 1—4½ Stunden, mit dem Gehirn in Kontakt gelassen.

CALMETTE konnte bei seinen Mischungsversuchen von Gehirnbrei und Schlangengift keine schützende Wirkung beobachten. Es fehlen aber alle genaueren Angaben über die Zahl der in vitro ausgeführten Mischungsversuche, über die Quantität und Qualität des benutzten Gehirns, so daß diesen Versuchen keine entscheidende Bedeutung beizumessen ist.

Wenn aber diese Einwände nicht giltig sind, so glaubt METSCHNIKOFF dennoch, den Prozeß der Toxinbindung durch das Centralnervensystem anders auffassen zu müssen als EHRLICH. Es sind nicht die spezifischen Seitenketten des Zellprotoplasmas, sondern es sind die Fettsubstanzen, welche u. a. häufig eine Art Fixation der Toxine bewirken. Schon KEMPNER und SCHEPILEWSKY konnten zeigen, daß nicht nur Gehirnbrei, sondern auch das Lecithin, das Cholestearin, das Tyrosin, letzteres sogar bei vorangehender Injektion in den Tierkörper die Wirkung des Botulismusgiftes aufzuheben vermag. Und STOUDENSKI fand, daß das Karmin, der Abkömmling der Fettkörper der Cochenille, ebenfalls die Toxine bindet.

Wenn es wirklich die Fettsubstanzen des Gehirns sind, welche die Toxine an sich fesseln, so versteht man nach METSCHNIKOFF auch, warum das fettarme Gehirn des Frosches nicht diese Fähigkeit besitzt.

RANSOM hat durch interessante Versuche nachweisen können, daß das Saponin nur dadurch seine hämoglobinlösende Wirkung auf die roten Blutkörperchen ausübt, daß es sich mit dem im Stroma derselben enthaltenen Cholestearin verbindet. In geringer Menge ist Cholestearin auch im Blutserum vorhanden. Vermehrt man diesen Cholestearingehalt durch Einspritzen von Cholestearin-Lecithingemengen, so wird alles nachträglich zugesetzte Saponin von dem Cholestearin des Serums gebunden und die roten Blutkörperchen bleiben vor der Vergiftung geschützt.

Keineswegs ist damit aber gesagt, daß man durch Einspritzen von Saponin nun einen, dem Cholestearin etwa ähnlichen Antikörper erzeugen könne. Die in dieser Richtung von BESREDKA angestellten Versuche verliefen negativ und bestätigten nur die Ansicht EHRLICH's, daß gegen Glucoside keine Antikörper möglich sind, sondern eben nur gegen die kompliziert gebauten tierischen und pflanzlichen Sekrete, Eiweißkörper etc. Auch die von POHL gegen diese Anschauung erhobenen Einwände sind durch BASHFORD definitiv widerlegt.

Alle die genannten Beobachtungen, daß fettartige Substanzen

Digitized by Google

eine gewisse Fixierung der Toxine bedingen, sprechen aber garnicht gegen EHRLICH's Theorie. Es kann sich um ganz anders geartete physikalisch-chemische Vorgänge handeln und nur der Beweis, daß die zu Gunsten der Theorie sprechenden schlagenden Experimente unrichtig sind, werden sie unhaltbar machen.

Besonders beweisend für die EHRLICH'sche Theorie sind die Versuche von ROEMER. Derselbe hatte ein Kaninchen vom rechten Auge aus mit schnell gesteigerten Dosen von Abrin immunisiert und dann im Beginn der 3. Woche getötet. Als er nun die rechte Conjunctiva mit einer tödlichen Dosis von Abrin verrieb und diese Mischung einem Versuchstiere einspritzte, blieb letzteres ganz gesund. Die Verreibung der linken Conjunctiva mit Abrin hob die tödliche Wirkung nicht auf. Daraus schließt ROEMER, daß in dem Gewebe der rechten Conjunctiva, die allein der Toxinwirkung ausgesetzt war, lokal gebildetes Antitoxin vorhanden gewesen sein muß. Bei langdauernden Immunisierungen kommt freilich neben der lokalen Antitoxinbildung auch noch eine allgemeine infolge von Resorption des Abrins aus der Conjunctiva zu stande.

Daß die Gehirnsubstanz auf andere Nervengifte als das Tetanusgift, wie z. B. auf das Diphtheriegift oder das Botalismusgift weniger gut oder schlecht fixierend wirkt, liegt nach EHRLICH wohl daran, daß die Zellen zu wenig geeignete Rezeptoren besitzen. Bei den den Toxinen so nahestehenden Lysinen läßt sich auf das bestimmteste nachweisen, daß thatsächlich eine Bindung des Giftes an die Zellarten (rote Blutkörperchen, Spermatozoen etc.), welche durch das Gift geschädigt werden, stattfindet, ein Beweis mehr dafür, daß auch bei den Toxinen eine spezifische Bindung an die geschädigten Elemente statthat.

Werden die Antitoxine auch von anderen als den giftempfindlichen Zellen gebildet?

Mit der Feststellung dieser Thatsache war aber noch nicht bewiesen, daß diejenigen Zellen, welche die Zeichen der Giftwirkung aufweisen, wie etwa beim Tetanus die Zellen des Centralnervensystems, die alleinigen Produzenten des Antitoxins sind. Alle Beobachtungen, besonders die über die Bildung der Hämolysine, wo von einer Giftwirkung im Körper nichts zu erkennen ist, drängen vielmehr zu der von EHRLICH alsbald gemachten Annahme, daß es nur darauf ankommt, daß die Zellen geeignete Gruppen von Rezeptoren besitzen, welche die haptophoren Gruppen des Giftes aufnehmen.

Digitized by Google

Da das Gift kompliziert zusammengesetzt ist und neben den Toxinen Toxoide besitzt, welche zwar dieselbe haptophore Gruppe wie die Toxine, aber nicht auch die giftige toxophore Gruppe enthalten, so können alle Zellen, welche sich mit diesen ungiftigen Toxoiden beladen, also keine Giftschädigung aufweisen, Antitoxine bilden. Daraus erklärt sich die Thatsache, daß man mit Toxoiden gegen Tetanus immunisieren kann, ohne daß von Giftwirkung dabei die Rede ist. So haben DREYER und MADSEN mit den viel schwächer wirkenden Toxonen des Tetanusgiftes Tiere gegen das Tetanustoxin immunisiert.

Andererseits können sehr wohl andere Zellen außer den Nervenzellen die Toxine durch geeignete Rezeptoren fesseln, ohne erkranken zu müssen; oder wenn sie mehr oder weniger stark geschädigt werden, so braucht das Leben nicht in Gefahr zu treten, solange es sich um weniger wichtige Organsysteme handelt, wie die Zellen des Bindegewebes. der Gefäße, die Leukocyten etc.

Die Antitoxinbildung hängt also ganz allein davon ab, ob die haptophore Gruppe des Giftes geeignete Rezeptoren in dem Tierkörper findet oder nicht, ganz gleichgiltig, ob die toxophore Gruppe schädigende, schwach schädigende oder gar keine schädigende Wirkung ausübt. Schädigt sie die Zelle zu stark, so ist natürlich keine Rezeptorenbildung mehr möglich. Aber man wird einwenden, wenn gar keine Schädigung statthat, wie ist dann die Hyperplasie der Rezeptoren zu erklären. EHRLICH antwortet bereits darauf, indem er sagt, daß die durch die Toxoide, das sind ja Körper mit haptophorer, aber mit unwirksamer toxophorer Gruppe, besetzten Rezeptoren für die Zelle unbrauchbar geworden sind und deswegen bilden sich neue Rezeptoren. Da diese bei wiederholten Injektionen wiederum besetzt werden, tritt hier in gleicher Weise, wie bei einer Schädigung der Rezeptorengruppe durch wirksame toxophore Gruppen, eine zum Ueberschuß führende Regeneration ein. Wenn sich nun, wie das EHRLICH annimmt und wie es nicht ausgeschlossen ist, auch bei der physiologischen Zellenernährung Rezeptoren im Ueberschuß bilden und frei im Blut kursieren, dann braucht man doch nicht, wie GRUBER will, daraus zu folgern, daß nun eine weitere Ernährung der Zelle unmöglich ist. Einmal wird ein großer Teil dieser Haptine durch die Sekrete aus dem Körper ausgeschieden, der noch übrige Teil wird mit der Zerlegung von Nährstoffen im Blute verbraucht, die zugeführten Nährstoffe sind aber in so großer Zahl vorhanden, daß stets noch ein Ueberschuß zur Ernährung der Zelle vorhanden ist. Da sich nun beim physiologischen Stoffwechsel Abbau und Zufuhr immer in geregelten Grenzen halten, so kann ein gefährliches Zuviel von freien

Digitized by Google

Haptinen nur in Ausnahmefällen entstehen. Ebenso kann aber die Bildung der Haptine, die sog. innere Sekretion, beim Ausfall bestimmter Organe aufhören und verderbliche Folgen nach sich ziehen.

Wenn nun gar keine passenden Rezeptoren in einem Tierkörper vorhanden sind, so kann das Gift nicht wirken, es kann auch nicht gebunden werden und es können sich keine Antikörper bilden.

Den Beweis dafür liefert die Schildkröte. Sie ist unempfänglich gegen Tetanusgift, das Gift kreist in dem Blute und wird nicht gebunden, es wird kein Antitoxin gebildet. Ebenso verhält sich die Taube gegenüber dem Lyssagift. Das in das Gehirn eingebrachte Lyssagift ist noch nach 20 Tagen darin nachzuweisen. Es tritt keine Spur von Erkrankung, aber auch keine Spur von Antitoxinbildung ein.

Dagegen bindet der Alligator sehr wohl das Tetanusgift, denn es verschwindet sehr schnell aus seinem Blute. Doch erkrankte er nicht, weil die Zellen gegen die toxophore Gruppe unempfindlich sind. Andererseits bildet er im Gegensatz zur Schildkröte reichliche Mengen von Antitoxin. Es kommt selbstverständlich darauf an, daß eine wirkliche Bindung des Giftes, nicht nur eine Ablagerung in irgend einem Organ erfolgt. METSCHNIKOFF spritzte Skorpionen die für Mäuse 1000fach tödliche Dosis ein, ohne daß die Tiere erkrankten. Das Gift war nach wenigen Tagen im Blute nicht mehr nachzuweisen. Untersuchte man aber die Organe, so erwies sich die Leber als gifthaltig. Das gleiche Verhalten konnte man noch nach Monaten feststellen. Also wird das Toxin dort abgelagert, aber nicht von den Zellen gebunden ~~werden~~, denn sonst hätte der Leberbrei nicht giftig wirken können. Deswegen kommt es auch nie beim Skorpion zu Antitoxinbildung. Daß thatsächlich die Antikörper Produkte von Zellen und zwar derjenigen Zellen sind, an welche die immunisierenden Substanzen verankert werden, beweist auch der Umstand, daß man trotz reichlichster Einverleibung solcher Substanzen bei manchen Tieren keine Antikörper erhält. Es fehlt eben an passenden Rezeptorengruppen in dem betreffenden Tierkörper. KRAUS behandelte Kaninchen mit Ziegenmilch und erhielt ein die Ziegenmilch fällendes Serum. Spritzte er dieses präcipitinhaltige Laktoserum Hunden ein, so erhielt er kein Antipräcipitin, spritzte er es Ziegen ein, die ja unbedingt die Rezeptorengruppe besitzen mußten, so erhielt er ein Antilaktoserum. Dahin gehören auch die Versuche von KRAUS mit solchen Immunkörpern, die specifisch auf Bakterien und deren Gifte eingestellt sind, die also keine Rezeptoren im tierischen Körper finden sollten, wiederum Antikörper, also Antiantitoxine, Antibakteriolysine, Antiagglutinine zu erzeugen. Diese

Digitized by Google

Versuche schlugen, wie vorauszusehen war, fehl. Daß aber auch Ausnahmen vorkommen, beweist die PFEIFFER'sche Beobachtung über Antikörper gegen den Choleraimmunkörper (s. später).

Wie verhalten sich nun diejenigen Tiere, deren Centralnervensystem sehr empfänglich für das Tetanusgift ist. Auch hier ist eine anderweitige Bindung des Giftes, z. B. an die Gewebszellen der Infektionsstelle, nicht ausgeschlossen. Nur ein Teil des Giftes gelangt durch die Blutbahn oder, wie MEYER und RANSOM behaupten, auf dem Wege des Achsencylinders zu den empfindlichen Nervenzellen. Die Bildung der Antitoxine findet daher überall im Körper statt, wo das Toxin bindungsfähige Rezeptoren vorfindet. Nur ist es im Einzelfalle sehr schwer nachzuweisen, wo überall und wie viel von dem Gift in den einzelnen Körpergeweben gebunden wird. So konnte WASSERMANN den experimentellen Beweis liefern, daß das Tetanusgift beim Kaninchen nicht nur vom Centralnervensystem, wie beim Meerschweinchen, sondern auch von Milz und Leber gebunden wird.

DÖNITZ stellte dasselbe Verhalten für das in das lebende Tier injizierte Tetanusgift fest. ROUX und BORREL erklären die merkwürdigen Unterschiede in der Wirkung des subkutan und des intracerebral eingeführten Tetanusgiftes beim Kaninchen, von denen die erstere nur eine sehr geringe, die letztere eine sehr starke ist, während beim Meerschweinchen subkutane und intracerebrale Wirkung sich ganz gleich gestalten, damit, daß beim Kaninchen das Gift durch andere Gewebe des Körpers, nicht nur durch das Nervensystem gebunden wird. Es bindet daher das Kaninchen grosse Mengen von Tetanusgift, ohne ernstlich zu erkranken und produziert demgemäß auch große Mengen von Antitoxin.

Durch diese Auffassung erklären sich viele auffällige Befunde, die besonders von GRUBER gegen EHRLICH ins Feld geführt worden sind. Das Huhn ist gegen subkutan injiziertes Tetanusgift nahezu unempfänglich, nicht aber gegen direkte Injektion in das Gehirn. Trotz der Unempfänglichkeit produziert das Huhn bei der Immunisierung große Mengen von Antitoxin. Hier muß man annehmen, daß eben das Gift von anderen Körperzellen so schnell gebunden wird, daß es eine Wirkung auf das Centralnervensystem nicht ausüben kann. Denn wenn freies Gift dorthin gelangte, so würde auch Tetanus eintreten müssen. Die das Gift fixierenden Zellen produzieren aber auch Antitoxine. So erklärt sich die Antitoxinbildung bei fehlender Schädigung der Nervenzellen. Diese extracerebrale Giftbindung findet beim Huhn, wie METSCHNIKOFF zeigen konnte, durch

Digitized by Google

die Leukocyten statt. Die verschiedene Empfänglichkeit der Nervenzellen für die toxophore Gruppe, die verschiedenartige Bindung an die übrigen Körperzellen erklärt es auch, warum Antitoxin Toxingemische, die für Meerschweinchen Toxonwirkung zeigen, auf Kaninchen als Toxine wirken (DREYER und MADSEN).

Daß Meerschweinchen und Menschen, welche vom Tetanus genesen sind, keine Spur von Antitoxin aufweisen, beweist nichts gegen EHRLICH. Die einmalige Ueberstehung der Krankheit, in der die Zellen sehr schwer geschädigt worden waren, kann nicht zu der reichlichen Ueberproduktion und Abstoßung von Seitenketten führen, wie eine systematische Immunisierung.

Wenn umgekehrt die für das Gift passenden Rezeptoren sich ausschließlich oder nahezu ausschließlich an den Zellen eines lebenswichtigen Organs, z. B. des Gehirns befinden, dann muß bei wirksamer toxophorer Gruppe der Tod des Tieres schon bei geringsten Giftmengen trotz subkutaner Einspritzung erfolgen, denn das Gift wird nirgends im Körper festgehalten, sondern ausschließlich im Gehirn deponiert. So scheint es bei den gegen Tetanus so sehr empfindlichen Meerschweinchen und Mäusen der Fall zu sein. Eine Immunisierung mit Toxinen ist unmöglich, man kann nur mit Toxoiden immunisieren.

Ganz unhaltbar sind die weiteren Einwände von GRUBER. Er zitiert Versuche von ROUX und BORREL, wo aktiv immunisierte Kaninchen, welche große Dosen des Giftes subkutan ertrugen, bei intracerebraler Injektion kleiner Dosen zu Grunde gingen. Wenn man annimmt, daß das bei subkutaner Injektion sich schnell verdünnende Gift von den Elementen des Stützgewebes partiell gebunden und so an der deletären Einwirkung auf das Centralnervensystem gehindert wird, während bei der direkten Injektion in das Nervensystem die mit vermehrten haptophoren Gruppen, die natürlich nicht alle auf einmal abgestoßen werden, versehenen Nervenzellen das Gift direkt an sich ketten, so hat die ROUX'sche Beobachtung nichts Auffälliges an sich. So erklären sich auch die früher erwähnten, (p. 98) von GRUBER citierten BEHRING'schen und sonstigen Beobachtungen der Hypersensibilität immunisierter Tiere, indem unter besonderen Verhältnissen die Abstoßung der Seitenketten nicht mehr annähernd gleichen Schritt mit ihrer Produktion hält. In gleicher Weise erledigen sich die übrigen Einwände GRUBER's. Die Heilung tuberkulöser Rinder durch Einspritzung von Tuberkulin beruht nicht auf der Antitoxinbildung im erkrankten, sondern in dem übrigen, gesunden Gewebe des Körpers. Das durch Zerfall der Tuberkel-

Digitized by Google

bacillen entstehende, die Nekrose herbeiführende Gift übt nur eine lokale Wirkung aus und kann keine Reaktion des Gesamtkörpers herbeiführen. Das eingespritzte Tuberkulin benutzt die Reaktionsfähigkeit des gesamten Körpers, um ein Toxin oder Lysin gegen den Bacillus zu bilden.

Metschnikoff's Phagocytentheorie.

Die berechtigte Annahme, daß die Bildung von Antitoxinen auch in anderen Zellen als in den die Giftwirkung besonders intensiv zeigenden Elementen stattfindet, hat METSCHNIKOFF zur Unterstützung seiner Phagocytentheorie verwandt. Er geht allerdings so weit, diesen Zellen allein oder doch vor allen anderen die Fähigkeit der Antitoxinproduktion zuzuschreiben. Nach ihm sind es die Makrophagen, die großen einkernigen Leukocyten, nicht die Mikrophagen (gelappt-kernige Leukocyten), welche die Sekretion der Antitoxine besorgen. Daher findet man auch nur in solchen akuten Krankheiten, wo Makrophagen reichlich bei der Hyperleukocytose im Blute erscheinen, wie z. B. bei der Pest, eine Antitoxinbildung, während sie in anderen Fällen trotz stärkster Vermehrung der gelapptkernigen Zellen fehlt. Besonders wichtig sind nach METSCHNIKOFF die Versuche am Alligator, der sehr reichlich Antitoxine produziert, weil die phagocytären Elemente seines Leukocytensytems ausschließlich den Makrophagen angehören.

METSCHNIKOFF zieht zur Stütze seiner Theorie noch zahlreiche Versuche über die mit der Entgiftung von Alkaloiden und Arsensalzen im Blut einhergehenden Hyperleukocytose heran, erwähnt auch Beispiele, wo nach Centrifugierung des leukocytenhaltigen Serums die Flüssigkeit frei, die Leukocyten dagegen mit Gift beladen gefunden wurden, um dadurch die wichtige Rolle der Leukocyten bei den Vergiftungen zu erläutern.

BESREDKA hat besonders eingehend die Arsenikvergiftung studiert und dabei folgende wichtige Thatsache ermittelt. Bringt man Arsensalzkrystalle in die Bauchhöhle eines Tieres, so werden dieselben sehr schnell von Makrophagen aufgenommen und das Tier zeigt keine Vergiftungssymptome. Schloß er dagegen die Arsenkrystalle in ein Schilfsäckchen ein, so daß die Leukocyten nicht an die Krystalle heran konnten, so traten Vergiftungssymptome auf, weil das Gift im gelösten Zustande nicht mit derselben Leichtigkeit wie im krystallinischen Zustande von den Makrophagen fixiert wird.

Man wird auf Grund der von METSCHNIKOFF angeführten Versuche zugestehen müssen, daß die Rolle der Leukocyten bei der

Digitized by Google

Absorption der Toxine und Produktion der Antitoxine eine sehr wichtige ist, aber man würde zu weit gehen, wenn man ihnen allein diese Fähigkeiten zuschreiben wollte, da wir ja aus anderen oben erwähnten Versuchen wissen, daß wenigstens die Giftbindung auch in den Zellen des Nervensystems, der drüsigen Organe etc. stattfinden kann.

Zu Gunsten von METSCHNIKOFF sprechen die interessanten Versuche von ROEMER, welcher Knochenmark und Milz als Bildungsstätten des Antiabrins nachweisen konnte.

Inkubationszeit.

Ein weiterer Punkt, der widersprechende Darstellungen gefunden hat, ist die Inkubationszeit bei der Einwirkung organisierter Gifte. Dieselbe kann bekanntlich durch noch so hohe Dosen nicht unter ein bestimmtes Minimum herabgedrückt werden. Diese Inkubationszeit war von EHRLICH besonders stark betont worden im Gegensatz zu der direkten Wirkung der Alkaloide. Später legte er auf diesen Unterschied angesichts der schnellen Wirkung des Schlangengiftes und des Ichthyotoxins weniger Gewicht. Die EHRLICH'sche Schule hatte auf Grund der gleich zu erwähnenden Versuche die Behauptung aufgestellt, daß die Inkubationszeit durch die getrennte Wirkung der haptophoren und der toxophoren Gruppe bedingt ist. Während der Inkubationszeit findet die Verankerung der haptophoren Gruppe an die Zelle statt, dann erst tritt die toxophore Gruppe in Wirksamkeit.

Für diese Anschauung werden folgende Versuche als Beweis angeführt.

DÖNITZ, HEYMANS und DÉCROLY konnten zeigen, daß nach Injektion von Tetanus- und Diphtheriegiften dieselben sehr schnell nach der Injektion aus dem Blute verschwinden, also in den verschiedenen Organen fixiert sein müssen. Trotzdem treten die Vergiftungserscheinungen, also die Wirkungen der toxophoren Gruppe, erst viel später auf. Der Schwund der Toxine aus dem Blute ist an der Wirkung nachträglich eingespritzten Antitoxins leicht zu erkennen. In der ersten Zeit nach der Einspritzung des Toxins, wo dasselbe noch reichlich im Blute kreist, wirken nachträglich einverleibte Antitoxindosen noch lebensrettend. Je länger man aber nach der Toxininjektion wartet, um so weniger freies Toxin findet sich im Blute und man muß sehr große Dosen von Antitoxin anwenden, um das bereits verankerte Gift von den Zellen wieder zu lösen. Hat aber die Wirkung der toxophoren Gruppe erst einmal begonnen, dann ist eine Rettung der betreffenden Zellen unmöglich und die

Digitized by Google

des Tieres nur dann, wenn die Zahl der Zellen, die der toxischen Wirkung bereits unterliegen, relativ gering ist.

Besonders wichtig sind die WASSERMANN'schen Versuche:

Hielt er Frösche, denen Tetanustoxin injiziert worden war, bei Temperaturen von 8°, so erkrankten sie überhaupt nicht an Tetanus. Brachte er sie aber nachträglich in einen Wärmekasten von 32°, so trat typischer Tetanus auf.

MORGENROTH injizierte nun am 3., 4. etc. Tage nach der Tetanusinjektion bei Kältefröschen Antitoxin und brachte dann die Frösche in die Wärme. Er konnte dabei feststellen, daß er, je später er das Antitoxin einspritzte, auch um so größere Dosen von demselben anwenden mußte, um die Tiere vor dem Tetanus zu retten. Er glaubt diese Versuche im Sinne von DÖNITZ damit erklären zu können, daß eben das Gift bereits in der Kälte gebunden und nun nur noch durch große Dosen den Nervenzellen entrissen werden könnte. Spritzte er das Toxin einem Wärmefrosch ein und brachte ihn nach 24 Stunden, wo noch keine Spur von Tetanus zu bemerken war, in die Kälte zurück, so blieb der Tetanus aus. Injizierte er ihm danach Antitoxin und brachte ihn in die Wärme zurück, so konnte er selbst durch die größten Antitoxingaben den Tetanus nicht verhindern. Es war in der Wärme die Bindung des Toxins an das Gehirn so schnell und fest erfolgt, daß kein Antitoxin dasselbe den Nervenzellen wieder entreißen konnte.

Zu erwähnen sind auch die Beobachtungen von BILLINGER, daß beim schlafenden Murmeltier, dessen Temperatur herabgesetzt ist, die Inkubationszeit 14 Tage, bis zum Erwachen des Tieres dauert, während beim wachenden Tier die Tetanuserscheinungen am 4. Tage eintrat. Aehnliche Erfahrungen machte H. MEYER an Fledermäusen mit dem Tetanusgift und dem Botulin.

Zu erwähnen sind ferner die Versuche von ROUX und BORREL über den Tetanus an Meerschweinchen, wo trotz direkter Injektion des Tetanusgiftes in das Gehirn die Inkubationszeit nicht oder nur minimal herabgesetzt ist. Also hier, wo sich das Gift direkt mit den Ganglienzellen verbindet, läuft doch erst eine bestimmte Zeit bis zum Eintritt der Giftwirkung ab.

Anscheinend stehen die Versuche von RANSOM, der bei intracerebraler Injektion eine starke Verkürzung der Inkubationszeit sah, damit im Widerspruch.

PALTAUF erklärt diesen Widerspruch mit der Thatsache, daß, wie BIEDL und KRAUS gezeigt haben, schon einfache Salzlösungen ähnliche Symptome auslösen können, wie das Tetanusgift. RANSOM

Digitized by Google

hat in seinen rasch verlaufenden Fällen mit Lithionkarmin gefärbtes Gift benutzt. Nach PALTAUF löst eine 0,2-proz. Lithionlösung bereits die genannten Erscheinungen aus.

Endlich konnten MADSEN das Tetanolysin, NEISSER und WECHSBERG das Staphylolysin in der Kälte an die roten Blutkörperchen binden. In der Flüssigkeit war kein Gift mehr enthalten. Die roten Blutkörperchen blieben trotz der Bindung mit dem Gift intakt. Setzte man aber die abzentrifugierten und gewaschenen roten Blutkörperchen der Temperatur von 37° aus, so trat sofort Lösung des Hämoglobins ein.

Die eben erwähnten, für die getrennte Wirkung der haptophoren und toxophoren Gruppe sprechenden Versuche sind nicht ohne Widerspruch geblieben. Auf diesen Widerspruch hat besonders GRUBER hingewiesen.

Für den Tetanus ist eine direkte Schädigung der Nervenzellen durch das im Blut kreisende Gift stark bezweifelt worden. Schon seit längerer Zeit hat man den lokalen Tetanus durch ein direktes Wandern des Giftes in der Nervenbahn von der Wundstelle ab bis zum Rückenmark erklären wollen.

In neuester Zeit glaubt H. MEYER den Beweis für die Wanderung des Tetanusgiftes im Nervenstamm einwandfrei erbracht zu haben. Seine Behauptungen sind indes nicht ohne Widerspruch geblieben. Er führt folgende Beweisgründe für seine Anschauung an:

1) Die direkte Injektion des Giftes in den Nervenstamm führt schneller zum lokalen und allgemeinen Tetanus als subkutane Injektion.

2) Das Gift ließ sich nach Injektion unter die Haut im zugehörigen Nerven nachweisen.

3) Durch Einspritzen von Antitoxin in den Nervenstamm wird die Wirkung einer Toxininjektion im zugehörigen peripheren Hautgebiet aufgehoben.

4) Durch direkte Injektion des Toxins in das Rückenmark wurde ein Tetanus mit verkürzter Inkubationszeit erzielt.

Für die Leitung durch die Nerven sollen auch folgende Versuche von ROUX und BORREL sprechen. Injiziert man einem Meerschweinchen, welches am Rücken injiziert ist und bereits die ersten Symptome der Krankheit zeigt, Antitoxin in großen Dosen unter die Haut, so stirbt es doch.

Spritzt man dagegen einem Tier in gleicher Lage kleine Dosen Antitoxin direkt in das Gehirn, so wird es gerettet.

Das in dem Blut kreisende Antitoxin kann das in den Nerven

Digitized by Google

wandernde Toxin nicht mehr neutralisieren, das direkt in das Gehirn injizierte Antitoxin schützt die vom Gift noch nicht erreichten Zellen gegen die tödliche Veränderung.

Nimmt man die Leitung des Tetanusgiftes durch die Nervenbahn als zu Recht bestehend an, so lassen sich die früher erwähnten Versuche von DÖNITZ, WASSERMANN etc. durch die stattgehabte Resorption des eingespritzten Giftes in die Nervenbahn, wo es von nachträglich injizierten Antitoxinen nur sehr schwer erreicht werden kann, zum Teil erklären. Man braucht dann keine Loslösung des einmal an die Zellen verankerten Giftes durch das Antitoxin anzunehmen.

Indes sind die von MEYER u. a. angeführten Beweise für die ausschließlich im Nervenstamm verlaufende Leitung des Giftes nicht genügend. ZUPNIK hat die MEYER'schen Versuche zum Teil direkt widerlegt, zum Teil nicht bestätigen können. Der menschliche Tetanus beweist, daß neben den auf die peripheren Nervenendigungen einwirkenden und von ihnen resorbierten Giftmengen andere Giftmengen im Blute kreisen und direkt auf die centralen Organe einwirken. Für das Diphtherietoxin ist die Nervenleitung erst recht nicht bewiesen.

Wenn man aber für das Tetanus- und Diphtherietoxin eine direkte Bindung des Giftes aus den Blutbahnen an die Nervenzellen annimmt, so kann die rettende Wirkung großer Antitoxingaben in späterer Zeit nur durch eine Lösung des Toxins von den Zellen und Bindung mit dem Antitoxin erklärt werden.

Daß thatsächlich solche Sprengungen von Toxinbindungen durch große Mengen von Antitoxin statthaben können, hat MADSEN gezeigt, indem er rote Blutkörperchen mit Tetanolysin behandelt und später Antitetanolysin hinzufügte. Durch Kontrollversuche stellte er jedesmal fest, wieviel Tetanolysin zu der betreffenden Zeit bereits an die roten Blutkörperchen gebunden war. Es ließ sich zeigen, daß die Tetanolysinwirkung, so lange der Tod der roten Blutkörperchen noch nicht eingetreten war, durch immer steigende Dosen von Antitoxin aufgehoben werden konnte. Es läßt sich das nur durch eine Massenwirkung und stärkere Avidität der haptophoren Gruppe des Antitetanolysins im Vergleich mit den an den roten Blutkörperchen sitzenden Rezeptoren erklären.

REHNS konnte durch längeren Kontakt roter Blutkörperchen mit Ricinlösungen die letzteren dadurch ihrer toxischen, immunisierenden und agglutinierenden Eigenschaften völlig berauben. Zusatz von Antiricin ergab keine Präcipitation.

Digitized by Google

Dagegen erwiesen sich die abzentrifugierten roten Blutkörperchen als stark gifthaltig (Tierversuch).

Die agglutinierten und mit Gift beladenen roten Blutkörperchen konnten durch Behandlung mit Antiricin wieder desagglutiniert werden. Zentrifugierte man sie von neuem ab und injizierte sie Versuchstieren, so folgten keine Vergiftungserscheinungen. Also hatte das Antiricin auch das Toxin wieder aus den roten Blutkörperchen herausgerissen. Durch Zusatz von Ricin konnte man sie von neuem mit Gift beladen, durch Antiricin davon befreien u. s. f.

Was beweisen nun alle diese Versuche? Zunächst das eine, daß die Toxine eine ganz bestimmte Inkubationszeit besitzen, die bald länger, bald kürzer ist, von Temperaturen etc. beeinflußt wird, die aber unter gleichen äußeren Bedingungen stets die gleiche ist und selbst bei direkter Tränkung der Zellen mit dem Gift (Injektion des Tetanustoxins in das Gehirn) nicht aufgehoben werden kann. Die GRUBER'schen Einwände gegen die Inkubationszeit sind hinfällig. Aber beweisen diese Versuche auch die Existenz zweier getrennter Gruppen im Toxinmolekül? GRUBER leugnet das — und ich meine, daß man ihm darin Recht geben muß. Die Versuche beweisen nichts anderes, als daß bei der Einwirkung des Toxins auf die Zelle langdauernde chemische Umsetzungen nötig sind, ehe die zerstörende Wirkung des Giftes frei wird. Diese Umsetzungen können durch Kälte, durch Antitoxine völlig sistiert werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß EHRLICH Recht hat und während der Inkubationszeit die toxophore Gruppe garnicht berührt wird, aber ein Beweis für zwei scharf getrennte Gruppen im Toxinmolekül sind die obigen Versuche nicht. Damit ist aber in keiner Weise, wie GRUBER meint, das Vernichtungsurteil über die EHRLICH'sche Theorie gesprochen, denn dazu gehörte der Gegenbeweis, daß EHRLICH's Annahme von zwei getrennten Gruppen im Toxinmolekül falsch, d. h. mit den beobachteten Thatsachen unvereinbar ist. Dieser ist aber nicht geliefert.

Ob die beim Colchicin und Saponin beobachteten Latenzzeiten, die zwischen dem Zusatz der Gifte zur Lösung und der sichtbaren Giftwirkung an den roten Blutkörperchen verlaufen, mit den Inkubationszeiten der Toxine verglichen werden können, muß so lange zweifelhaft sein, als bis bewiesen ist, daß trotz stattgehabter völliger Resorption des Giftes seitens der Zellen keine Giftwirkung sichtbar wird.

Digitized by Google

Aufbau der Toxine.

Schließlich käme noch die Frage der Konstitution der Toxine in Betracht. EHRLICH war auf Grund sehr mühevoller Untersuchungen zu der oben geschilderten Auffassung von der komplizierten Zusammensetzung der Toxine gelangt. Die einzelnen wirksamen Teile eines Toxingemisches gleichen sich in der allen gemeinsamen haptophoren Gruppe, unterscheiden sich aber durch den Bau der toxophoren Gruppe. Wenn diese das fermentartige Prinzip darstellende Gruppe so verändert ist, daß sie nicht mehr auf das Zellprotoplasma einwirken kann oder wenn sie ganz zerstört worden ist, so bleibt die giftige Wirkung aus. Aus dem Toxin ist ein Toxoid geworden. Die Umwandlung der Toxine in Toxoide findet in bestimmten Proportionsverhältnissen statt. Durch die etappenweis verlaufende Umwandlung der toxophoren Gruppe können Toxoide gebildet werden, die für ein Species von Tieren bereits ungiftig, für eine andere Species noch giftig sind. Die EHRLICH'schen Untersuchungsergebnisse über die Bildung von Toxoiden sind, wie schon oben erwähnt, von MADSEN an Diphtherietoxin und Tetanustoxin bestätigt worden. Desgleichen wiesen NEISSER und WECHSBERG für das Staphylotoxin die Existenz von Toxonen nach. Auch NÄGELI's Arbeit über die Konstitution des Diphtheriegiftes sei hier erwähnt. Ueber Immunisierung mit Toxonen berichten DREYER und MADSEN. Für das Ricintoxin konnte JACOBY die Zusammensetzung aus Toxin- und Toxoidgruppen beweisen, da er die haptophoren Gruppen der letzteren durch Pepsinsalzsäure-Verdauung unwirksam machen konnte. Er prüfte nämlich die toxische und die agglutinierende Kraft der Ricinlösungen vor und nach Einwirkung der Pepsinsalzsäure. Dabei stellte sich heraus, daß die agglutinierende Kraft stark abgenommen, die toxische die gleiche geblieben war. Außerdem war die antitoxinbindende Kraft gleichfalls, wenn auch nicht so stark wie die agglutinierende gesunken. Dabei hebt doch dieselbe Menge Antitoxin sowohl die toxische wie die agglutinierende Kraft auf. Daraus muß man schließen, daß für beide Gifte dieselbe haptophore Gruppe besteht. Diese Erscheinungen erklärt JACOBY aus folgendem Aufbau der Ricingiftmoleküle. Das

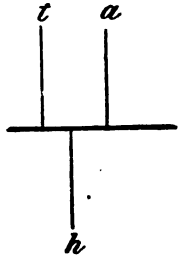


Fig. 11.

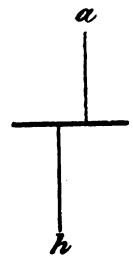


Fig. 12.

Digitized by Google

Toxingemisch besteht aus vollwertigen Toxinen, welche die haptophore Gruppe *h* und zwei andere Gruppen, eine toxophore (*t*) und eine zymophore (agglutinierende) *a* besitzen (s. Fig. 11). Daneben bestehen Toxoide, die nur noch die agglutinierende Gruppe enthalten (s. Fig. 12).

Diese Toxoide müssen größere Affinität zum Antitoxin besitzen wie die Toxine, denn sonst wäre es nicht möglich, daß vor und nach der Zerstörung von Toxoiden doch die gleiche Menge Antitoxin sowohl die toxische wie die agglutinierende Kraft aufhebt.

Beispiel: 50 + 50

Sie verlangen zu ihrer Sättigung 50 Antitoxine gegen , dann 50 Antitoxine gegen ; also 100 Antitoxine neutralisieren sowohl die toxische wie die agglutinierende Kraft.

Nach der Salzsäurepepsinverdauung sind die 50 entfernt. Jetzt genügen 50 Antitoxine, um sowohl die agglutinierende wie die toxische Kraft aufzuheben. Die toxische Kraft ist dieselbe geblieben, die agglutinierende hat sich stark, mindestens um die Hälfte verringert.

Ueber Abschwächung der toxophoren und agglutinierenden Gruppe des Abrins durch $^1/_{10}$ Normal H_2SO_4 berichtet Rehns.

Gegen diese Auffassung der Umwandlung der Diphtherie-Tetanustoxine in Toxoide durch Zersetzung oder Zerstörung ihrer toxophoren Gruppe hat sich vor allem Behring gewandt. Er vertritt den entgegengesetzten Standpunkt. In allen Diphtheriegiften ist derselbe Giftkern enthalten. Die Abschwächung des Giftes entsteht nicht durch Zerstörung des Giftkernes, der mit der toxophoren Gruppe Ehrlich's gleichzusetzen wäre, sondern durch Anhängung allerlei chemischer Gruppen, welche nicht spezifisch wirksamen Proteinen angehören, wodurch dann die qualitative und quantitative Wirksamkeit des Diphtheriegiftes im konkreten Falle erheblich modifiziert werden kann. Er sucht das an der Konstitution des Tuberkulosegiftes zu beweisen, für welches Ruppel und Kitashima einen einfachen krystallisierbaren Giftkern, das Tuberkulosin, hergestellt haben. Indes zeigte Ehrlich, daß dieses Tuberkulosin nicht der gesuchte Giftkern sein kann, da seine Wirkung viel, viel schwächer ist als die gleiche Menge aus dem Koch'schen Tuberkulin hergestellten Trockengiftes. Ehrlich leugnet eine solche gelegentliche Anlagerung

Digitized by Google

von anders gearteten Molekülen an die toxophore Gruppe keineswegs, hält aber für die Entstehung des Toxoide die Zerstörung des Giftmoleküls für das wesentliche, indem er sich auf die bei den Hämolysinen gewonnenen Erfahrungen stützt. Hier wird das wirksame Prinzip, das Komplement, auch durch verschiedene Einflüsse zerstört.

Hierher gehören auch die Abschwächungen des Diphtherie-, Tetanus- und Schlangengiftes durch längeres Erhitzen (FRÄNKEL, VAILLARD, PHISALIX und BERTRAND) sowie durch chemische Reagentien, insbesondere Jodverbindungen (BEHRING, ROUX). Mit den auf letzterem Wege gewonnenen Toxoiden wird jetzt allgemein die Immunisierung der zur Heilserumgewinnung bestimmten Pferde durchgeführt. Auf die Toxoidbildung bei elektrolytischer Zersetzung der Toxinsubstanzen ist schon oben hingewiesen worden.

Man kann endlich die Wirkung der Toxine durch Hinzufügen von Antitoxin soweit abschwächen, daß nur die Toxoide bezw. Toxone, welche die geringste Avidität zum Toxin besitzen, noch ungesättigt sind, und kann dann mit Hilfe der in dieser Toxin-Antitoxinlösung vorhandenen freien Toxoide bezw. Toxone die Immunisierung durchführen (BABES, NIKANOROFF, v. BEHRING, DREYER und MADSEN u. A.).

Kurz erwähnt seien die Versuche von SIEBER, der durch Superoxyde sowie durch tierische und pflanzliche Oxydasen die Toxine in vitro entgiften konnte und andererseits durch getrennte Injektion von Diphtheriegift und Oxydasen die Giftwirkung im Tierkörper aufhob. Aus dem Fibrin normaler Pferde wird keine Oxydase mittelst Kalisalpeter extrahiert, wohl aber aus dem Fibrin der gegen Diphtherie immunisierten Tiere.

Andere Toxine, wie z. B. das Ricin, verhalten sich auffällig resistent, indem selbst durch Trypsinverdauung keine Abschwächung der Giftigkeit eintritt. Nach JACOBY kann das darauf beruhen, daß in dem Toxin diejenige Gruppe, an der das Trypsin eingreifen könnte, anderweitig besetzt ist. So glaubt wenigstens SCHWARZ die Resistenz der Aldehydeiweißverbindungen gegen Trypsin erklären zu müssen. Das Trypsin greift dort an, wo die Aldehydgruppe eingetreten ist und nun den Weg versperrt.

Ueber Darstellung von eiweißfreien Ricin- und Abringiftlösungen berichten JACOBY und HAUSMANN. Trotz der Abwesenheit von Eiweiß geben diese Toxine mit Antiricin- bezw. Antiabrinblutserum gemischt typische Niederschläge.

Digitized by Google

Antifermente.

Es war bereits früher erwähnt, daß, wie für die Toxine, so auch für die Fermente die Bildung von Antikörpern (Antifermenten) möglich ist.

Die Thatsache, daß normale Blutsera die Wirkung verschiedener Enzyme hemmen können, ist schon länger bekannt (LANDSTEINER, MORGENROTH). METSCHNIKOFF führt die Arbeiten an, welche den weiteren Beweis liefern, daß man durch Einspritzen von Enzymen entsprechende Antienzyme erhält, so die Antiemulsine (HILDEBRANDT), Antitrypsine (FERMI und PERNONI), Antifermente gegen proteolytische Bakterienfermente (v. DUNGERN).

Besonders eingehend ist aber die Bildung des Antilabs von MORGENROTH, wie auch von BRIOT studiert worden. Eine gleiche ausführliche Arbeit über das Antitrypsin liegt von ACHALME vor.

Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextrakt berichtet WENDELSTADT. Als Bildungsstätten desselben betrachtet er Pankreas, Leber und Niere.

Cytolysine, Hämolysine etc.

Hämolysine und Bakteriolysine.

Nachdem BORDET und EHRLICH die wichtige Thatsache festgestellt, daß bei der Hämolyse zwei Körper in Wirkung treten, der hitzebeständige spezifische Immunkörper (Ambozeptor) und das leicht durch Hitze zerstörbare im normalen Serum enthaltene Komplement, hat EHRLICH in Gemeinschaft mit MORGENROTH die mit der Hämolyse verknüpften Vorgänge in unermüdlicher Arbeit genauer zu erforschen versucht.

Zunächst ließ sich feststellen, daß nicht alle Komplemente gleich leicht zerstörbar waren. Ein Ziegenbock war mit Hammelblut immunisiert worden. Sein Serum löste Hammelblut auf. Erhitzte man das Serum auf 56°, so blieb die auflösende Kraft erhalten. Also giebt es auch thermostabile Komplemente.

Dagegen wurde das Komplement des Serums eines anderen mit Hammelblut immunisierten Ziegenbockes prompt durch die Hitze zerstört. Durch Zusatz von normalem Hammelserum wurde das Ziegenbockserum reaktiviert.

Prüfte man nun mit der oben angegebenen Kältemischungsmethode die Menge des Immunkörpers, welche von einer bestimmten Menge roter Blutkörperchen gebunden wurde, so zeigte sich, daß sie die gesamten Immunkörper derjenigen Serummenge gebunden

Digitized by Google

hatten, die im aktiven Zustande zu ihrer vollständigen Lösung gerade ausreicht.

Die Hämolysine normaler Sera ebenso gebaut wie die der Immunsera.

Sodann prüften EHRLICH und MORGENROTH die von BUCHNER erforschten blutlösenden Eigenschften der normalen Sera. Daß normale Blutsera rote Blutkörperchen auflösen können, hatten DAREMBERG und BUCHNER festgestellt. BUCHNER, der sich besonders um die Erforschung der hämolytischen und baktericiden Funktionen des Blutserums verdient gemacht hat, bezeichnete, wie schon oben bemerkt, die im Serum wirkenden Substanzen, die er als einheitliche auffaßte, als Alexine.

Die Alexine der verschiedenen Tierspezies sind, wie BORDET zeigte, verschieden von einander, denn sie wirken immer nur auf bestimmte Blutarten.

Daß diese Alexine der normalen Sera nicht einheitlicher Natur sind, sondern auch hier, genau wie bei den künstlich erzeugten Immunsera, zwei Körper im Spiele sind, konnten EHRLICH und MORGENROTH an dem normalen Ziegenserum, welches die Blutkörperchen der Meerschweinchen auflöst, leicht beweisen: 1. Durch Erhitzen wurde das Serum inaktiv (Zerstörung der Komplemente). 2. Durch Mischung der Meerschweinchenblutkörperchen mit dem Ziegenserum in der Kälte konnte dem Serum ein Teil des „Zwischenkörpers", der dem Immunkörper (Ambozeptor) entpricht, entrissen werden. Freilich findet diese Bindung an die Blutkörperchen nicht so energisch statt, wie in dem Serum einer mit Meerschweinchenblut behandelten Ziege. Die Avidität des Ambozeptors zu den roten Blutkörperchen ist so gering, daß nur ein Teil derselben in der Kälte gebunden wird, der größere Teil in Lösung bleibt. Bei dem normalen Serum kann also, wie bei dem Immunserum, der Ambozeptor sehr leicht rein gewonnen werden, nämlich durch Erhitzen des Serums, wodurch das Komplement zerstört wird. Dagegen läßt sich das Komplement nur schwer rein darstellen, da eben nicht alle Ambozeptoren durch die roten Blutkörperchen in der Kälte gebunden werden. Man muß also nach passenden Komplementen in solchen Sera suchen, die keine Ambozeptoren für die betreffenden roten Blutkörperchen besitzen.

Beispiel von EHRLICH: Normales Hundeserum löst Meerschweinchenblut. Erwärmtes Hundeserum löst Meerschweinchenblut nicht.

Digitized by Google

Erwärmtes Hundeserum + Meerschweinchenblutkörperchen + Meerschweinchenserum = vollständige Lösung.

Also müssen in dem normalen Meerschweinchenserum Komplemente vorhanden sein, die auf die haptophoren Gruppen des Ambozeptors des normalen Hundeserums passen und nun für die Meerschweinchenblutkörperchen wirksam werden.

Es hat sehr vieler Arbeit bedurft, um für die verschiedenen für eine spezielle Blutart wirksamen normalen Sera passende Komplemente in anderen für die spezielle Blutart unwirksamen Sera zu finden. Nur für das Aalserum ist es überhaupt noch nicht gelungen.

Da nun normales Hundeserum im stande ist, die roten Blutkörperchen sowohl des Menschen wie die des Kaninchens und anderer Tiere zu lösen, so kamen EHRLICH und MORGENROTH zu dem Schlusse, daß das normale Serum verschiedene Zwischenkörper enthält.

Vielheit der Immunkörper (Zwischenkörper) im normalen und im Immunserum.

Um diese Annahme zu beweisen, hat man versucht, die verschiedenen Zwischenkörper durch entsprechende Blutarten nach einander aus dem Serum zu entfernen. Solche elektive Differenzierung gelingt ziemlich leicht bei den Agglutininen, wie BORDET und MALKOFF nachgewiesen haben [1]).

Die Vielheit der Lysinambozeptoren stellte EHRLICH durch folgenden Versuch fest. Ziegenserum löst Meerschweinchenblut und Kaninchenblut. Nach elektiver Entfernung des Immunkörpers durch die eine Blutart konnte man dennoch völlige Lösung der anderen Blutart mit demselben Serum erreichen. Also sind in diesem Serum mindestens zwei verschiedene Ambozeptorensysteme vorhanden.

Oder man kann durch Einspritzen der in einem normalen Serum vorhandenen Lysine in eine andere Tierart (z. B. Ziegenserum in Meerschweinchen) spezifische Antilysine erzeugen, wie das KOSSEL,

1) LANDSTEINER und STURLI konnten zeigen, daß man durch aufeinanderfolgende Behandlung des Hundeserums mit den verschiedensten Blutarten zahlreiche verschiedene Agglutinine im normalen Hundeserum nachweisen kann. Sie hegen aber Zweifel, ob wirklich soviel spezifische Körper im Serum des Hundes existieren, glauben vielmehr, daß aus den roten Blutkörperchen bei der Agglutination Stoffe austreten, die sich mit der agglutinierenden Substanz verbinden und sie so für die weitere Wirkung auf die roten Blutkörperchen unwirksam machen. Wie diese Bindung vor sich geht, lassen sie unentschieden.

Digitized by Google

Camus und Gley für das stark globulicide Aalserum erreicht haben, und könnte dann durch Mischung der spezifischen Antilysine mit dem normalen Serum die Wirkung des einen Lysins (im gegebenen Fall des die Meerschweinchenblutkörperchen auflösenden Lysins) aufheben, während die anderen Lysine des normalen Ziegenserums wirksam bleiben. Aber diese Versuche gelangen nicht recht, da jedesmal auch die Wirkung der anderen Lysine stark beeinträchtigt wurde.

Daß man auch für die normalen bakteriolytischen Sera eine Vielheit von Ambozeptoren annehmen muß, hat Pfeiffer durch elektives Verfahren festgestellt, indem er durch Mischung des Serums mit einer Bakterienart (z. B. Cholera) und nachträglichem Abzentrifugieren noch deutliche Schutzwirkungen gegen andere Bakterien (z. B. Typhus) feststellen konnte.

Neisser konnte die Verschiedenheit der baktericiden von den hämolytischen Immunkörpern des normalen Kaninchenserums beweisen, indem er demselben durch Zusatz toter Milzbrandbacillen seine baktericide Kraft nahm, ohne daß dasselbe seine hämolytische Kraft für Ziegen- und Hammelblutkörperchen verloren hätte.

Der Beweis für die Existenz einer großen Zahl von verschiedenen Ambozeptoren und Komplementen in den als einheitliche Körper erscheinenden Lysinen konnte aber für die **künstlich** erzeugten hämolytischen Sera auf anderem Wege erbracht werden.

Isolysine, Autolysine, Antiisolysine.

Ehrlich und Morgenroth legten sich nämlich die Frage vor, ob nicht beim Zerfall der Blutkörperchen der eigenen Spezies im lebenden Tierkörper ein Lysin entstände, welches nun weiterhin neue Zellmengen auflöste u. s. f. Sie spritzten lackfarben gemachtes Ziegenblut einem Ziegenbock ein. Das Serum dieses Ziegenbockes löste nun allerdings das Blut von 9 anderen zum Versuch herangezogenen Ziegen, aber nicht sein eigenes. Es waren also Isolysine die das Blut von Tieren der gleichen Spezies lösten, aber keine Autolysine, die das eigene Blut des Versuchstieres lösten, gebildet worden. Ehrlich erklärt das damit, daß in den roten Blutkörperchen und in den Geweben des Bockes keine Rezeptoren für die Isolysine vorhanden sind. Spritzte man nämlich die vom Bock gewonnenen Isolysine einer Ziege ein, so bildeten sich Antiisolysine, die die Wirkung der Isolysine aufhoben. Da diese aber im Blute des Bockes nicht gebildet worden waren, so war das der beste Beweis, daß die

Digitized by Google

betreffenden Rezeptoren für das Isolysin in den Geweben etc. des Bockes fehlten. Ein anderer gleichartig behandelter Bock gab gleichfalls Isolisyne, aber nur für bestimmte Ziegen, nicht für alle, auf welche das Isolysin des ersten Bockes eingewirkt hatte. Durch weitere Versuche dieser Art wurde die Vielheit der Ambozeptoren in den Isolysinen bewiesen. Denn nur dadurch ließ sich erklären, daß ein Isolysin A auf das Blut der Ziegen a, b, f, g, Isolysin B auf das der Ziegen a, d, e, g, Isolysin C auf das der Ziegen b, c, d, g u. s. w. wirkte.

Vielheit des Rezeptorenapparates der roten Blutkörperchen und ihre Beziehungen zu den differenten Immunkörpern.

Diese Mannigfaltigkeit der Ambozeptoren, welche durch Einspritzen einer einzigen Art von Blutkörperchen erzielt werden können, deuten darauf hin, daß die roten Blutkörperchen nicht eine, sondern eine große Zahl von verschiedenen haptophoren Gruppen besitzen müssen, deren jede bei ihrer Verankerung an passende Zellen spezifische Ambozeptoren loslöst. Bezeichnet man die verschiedenen an einem Ziegenblutkörperchen sitzenden Rezeptoren mit α, β, γ, δ, ε, so ist es klar, daß beim Einspritzen solcher Blutkörperchen, die nur α, γ, ε besitzen, in eine andere Ziege nur Ambozeptoren für α, γ, ε gebildet werden. Alle Ziegenblutkörperchen, welche die Gruppen α, γ, ε enthalten, werden also durch das Serum leicht, alle diejenigen, welche unter ihren Rezeptoren nur α und ε oder nur α enthalten, schwieriger, solche, welche keine der 3 Gruppen, sondern β, δ, $\varkappa$ enthalten, gar nicht gelöst werden.

Wenn eine dieser Gruppen α, β, γ etc. auch in den Zellen des Versuchstieres enthalten ist, so könnten Autolysine entstehen, deren Wirkung durch das Entstehen von Antiautolysinen bald wieder aufgehoben wird.

Für die Vielheit des Rezeptorenapparates der roten Blutkörperchen spricht auch die Thatsache, daß alle möglichen Gifte, z. B. Ricin, Crotin, Abrin, Phallin, die verschiedensten Bakteriensekrete (Tetanolysin, Staphylolysin), die verschiedenen Schlangengifte und das Kreuzspinnengift die roten Blutkörperchen angreifen und das Hämoglobin zur Lösung bringen. Interessant ist die Beobachtung von Sachs, daß das Kreuzspinnengift auf einzelne Arten von Blutkörperchen, z. B. diejenigen des Hundes, nicht wirkt. Nach Ehrlich's Theorie mußte man annehmen, daß diese Blutkörperchen keine

Digitized by Google

passenden Rezeptoren besitzen, also auch nicht imstande sind, das Gift zu binden. Die in dieser Richtung angestellten Versuche bestätigten diese Annahme.

Die von EHRLICH angenommene Vielheit der Rezeptorengruppen ermöglicht aber noch eine weitere wichtige Betrachtung. Wenn ein mit den Gruppen α, β, γ, δ, ε ausgerüstetes rotes Blutkörperchen oder Bakterium in einen Tierkörper injiziert wird, in welchem nur die Gruppen α und ε verkettet werden, so werden auch nur Ambozeptoren gegen α und ε gebildet, d. h. das Serum wird relativ schwach hämolytisch oder bactericid wirken. Wenn man daher ein Serum erhalten will, welches auf alle Gruppen wirkt, so müßte man Injektionen mit dem gleichen Material in verschiedene Tierspezies machen in der Hoffnung, so Rezeptoren für alle Gruppen zu finden und so Ambozeptoren für sie erzeugen zu können.

Um diese theoretische Annahme zu beweisen, war zunächst zu untersuchen, „ob bei der Immunisierung verschiedener Tierspezies mit einer Zellart Ambozeptoren (Immunkörper) mit differenten cytophilen Gruppen entstehen".

EHRLICH und MORGENROTH stellten dazu folgende Versuche an.

Das Serum von Kaninchen, die mit Ochsenblut behandelt worden sind, löst sowohl Ochsenblutkörperchen wie Ziegenblutkörperchen.

Behandelt man nun dieses Serum mit Ochsenblutkörperchen, zentrifugiert dann und prüft das Serum von neuem gegen Ochsenblutkörperchen und gegen Ziegenblutkörperchen, so hat das Serum seine Wirkungskraft auf beide verloren. Behandelt man aber das Serum in gleicher Weise mit Ziegenblut, so hat es nur seine Wirkung auf Ziegenblutkörperchen, nicht aber auf Ochsenblutkörperchen verloren.

Der Vorgang wird durch das folgende EHRLICH'sche Schema erläutert (Fig. 13 und 14).

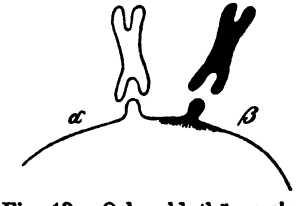


Fig. 13. Ochsenblutkörperchen.

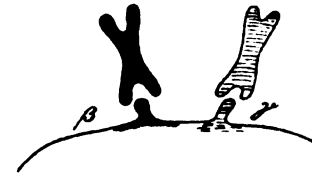


Fig. 14. Ziegenblutkörperchen.

Injiziert man einem Kaninchen Ochsenblut, so werden die den Gruppen α und β entsprechenden Ambozeptoren gebildet. Ochsenblutkörperchen können dann vermittelst ihrer α- und β-Gruppen

Digitized by Google

sämtliche Immunkörperfraktionen verankern, Ziegenblutkörperchen dagegen nur die Immunkörper der Fraktion β, während sie die der Fraktion α in Lösung lassen. Umgekehrt kann man durch Injektion von Ziegenblut ein Serum erhalten, in welchem die gebildeten Rezeptoren durch Ziegenblut vollständig, durch Ochsenblut nur zum Teil entfernt werden.

Behandelten nun die Autoren Ziegen mit Ochsenblut, so wurden natürlich 2 Ambozeptoren gegen α und β gebildet, von denen der für β auf Ziegenblut eingestellt ist, wie oben gezeigt ist. Das Serum löst nun auch thatsächlich die Blutkörperchen einzelner fremder Ziegen, nicht aber diejenigen der Versuchsziege. Also waren Isolysine, aber keine Autolysine gebildet worden. Mithin kann die Gruppe β nicht ein einfacher Körper sein, sondern muß, da er ja nur Ambozeptoren für Blutkörperchen bestimmter Ziegen lieferte, weiter zerlegbar sein, aus einer großen Zahl verschiedenster Rezeptoren bestehen.

So kommen EHRLICH und MORGENROTH zu den wichtigen Schlüssen:

1) Daß durch Behandlung von Tieren mit Ochsenblut 2 Fraktionen von Immunkörpern gebildet werden, von denen die eine nur auf Ochsenblut, die andere auch auf Ziegenblut einwirkt, während bei der Immunisierung mit Ziegenblut das ganz analoge entgegengesetzte Verhältnis Platz greift. Diese beiden Fraktionen entsprechen nicht etwa zwei bestimmten Einzelimmunkörpern, sondern jede von ihnen umfaßt verschiedene, vielleicht eine ganze Schar von Immunkörpern.

2) Daß wir die Spezifizität der Immunkörper nicht im Sinne des Spezifizitätsbegriffes der zoologischen und botanischen Systematik auffassen dürfen, daß vielmehr von einer Spezifizität der durch Immunisierung mit Zellen erhaltenen Immunkörper nur in dem Sinne gesprochen werden kann, daß hierunter jedesmal die spezifischen Beziehungen zwischen den einzelnen Typen von Immunkörpern und von Rezeptoren verstanden werden.

Antiimmunkörper.

Schon oben war darauf hingewiesen worden, daß man bei der Injektion von Isolysinen ein Serum erhalten kann, welches die Wirkung der Isolysine aufhebt: Antiisolysin. So hatten ja auch KOSSEL, CAMUS und GLEY Antikörper gegen das Blutkörperchen lösende Aalserum durch Einspritzen von Aalserum erzielt. Die Bildung solcher Antikörper, wie sie von EHRLICH kurz genannt werden, kann auf verschiedene Weise vor sich gehen.

Digitized by Google

Bei der Wirkung des Immunserums kommen 3 Gruppen in Betracht, die cytophile, welche den Ambozeptor an die Zelle verankert, die komplementophile, welche das Komplement an den Ambozeptor kettet, und endlich die haptophore Gruppe des Komplements selbst. Gegen jede der 3 Gruppen kann ein Antikörper wirken [1]).

Bordet war es, der zuerst nachwies, daß man beim Einspritzen eines Hämolysins einen Antikörper erhält, der sowohl gegen den Ambozeptor (Zwischenkörper) wie auch gegen das Komplement gerichtet ist, also aus zwei verschiedenen Körpern bestehen muß. Durch Einspritzen von Kaninchenblut in ein Versuchstier erhält man ein hämolytisches Serum für Kaninchenblut. Spritzt man dieses in kleinen Dosen Kaninchen subkutan ein, so erhält man sehr bald ein Serum II, welches die hämolytische Kraft des Serum I aufhebt, ein Antihämolysin. Wie wirkt letzteres? Gegen den Ambozeptor oder gegen das Komplement des Hämolysins oder gegen beide. Bordet stellte folgende Versuche an:

Mischung I.

a durch Erhitzen inaktiviertes Hämolysin (enthält nur den Ambozeptor, kein Komplement)
+ b durch Erhitzen inaktiviertes Antihämolysin
+ c frisches Kaninchenserum (enthält keinen Ambozeptor, nur Komplement)
+ d rote Blutkörperchen des Kaninchens

Es trat keine Auflösung der roten Blutkörperchen ein, obwohl a + c eine Auflösung geben mußten. Da in b alle komplementartigen Körper unwirksam gemacht sind, so kann die Wirkung von b nur darauf beruhen, daß es in die cytophile Gruppe des Hämolysins eingreift (Antiimmunkörper).

1) Da bei Ambozeptoren der baktericiden Sera die cytophile Gruppe nur auf das bestimmte Bakterium eingestellt ist, so sollte man erwarten, daß bei Injektion eines solchen Serums nur Gegenkörper gegen die Komplemente oder die komplementophile Gruppe des Ambozeptors, nicht aber gegen die cyto-, d. h. bakteriophile gebildet werden, da man im tierischen Körper kaum gleichgebaute Rezeptoren, wie sie den Bakterien eigentümlich sind, voraussetzen kann. Doch hat Pfeiffer beobachtet, daß bei Injektion von Choleraambozeptoren doch Antikörper gebildet werden, die in die bakteriophile Gruppe der Ambozeptoren eingreifen. Wenn dieses Resultat auch nicht vorauszusehen war, so ist eine solche Ausnahme von der Regel doch kein Beweis gegen die Richtigkeit der Theorie. Die Ausführungen von Kraus in der Diskussion des Gruber-schen Vortrages sind also dahin zu korrigieren, daß es doch möglich ist, mit Ambozeptoren künstlicher baktericider Sera Antikörper zu erzeugen, wenn solche Fälle auch zu den Ausnahmen gehören. Kraus und Eisenberg konnten mit Diphtherieantitoxin und Typhusagglutininen, deren haptophore Gruppe auch spezifisch auf Bakterien oder ihre Gifte eingestellt ist, keine Antikörper erzeugen.

Digitized by Google

Mischung II.

a durch Erhitzen inaktiviertes Antihämolysin
+ b große Dose frischen Hämolysins (enthält Ambozeptor und Meerschweinchenalexine)
+ c rote Blutkörperchen des Kaninchens

Die roten Blutkörperchen bleiben intakt.

Fügt man jetzt d frisches Kaninchenserum (enthält nur Komplemente) hinzu, so tritt die Auflösung ein.

Also sind in der Mischung a + b nicht alle Ambozeptoren zur Wirkung gekommen, die im frischen Hämolysin für sich zur Wirkung kommen. Es ist ähnlich, als wenn die Wirkung von b durch leichtes Erhitzen abgeschwächt, d. h. ein Teil der Komplemente zerstört worden wäre. Es müssen also in dem Antihämolysin a hitzebeständige Körper vorhanden sein, welche einen Teil der Komplemente binden, d. h. Antikomplemente.

Antikomplemente.

In ähnlicher Weise konnten EHRLICH und MORGENROTH die Existenz von Antikomplementen nachweisen:

Eine Ziege wurde längere Zeit mit dem sehr komplementreichen Serum eines Pferdes behandelt und dadurch Antikomplemente erzielt.

Versuch I: Kaninchenblut

+ inaktiviertem Ziegenserum (enthält Ambozeptor für Kaninchenblut) } positive
+ normalem Pferdeserum (enthält Komplemente) } Wirkung

Versuch II: Kaninchenblut

+ inaktiviertem Ziegenserum (enthält Ambozeptor für Kaninchenblut) } wirkungslos
+ normalem Pferdeserum (enthält Komplemente) } wirkungslos
+ Serum der mit Pferdeserum behandelten Ziege (enthält Antikomplemente) } wirkungslos

Die Wirkung dieser Antikomplemente beruht darauf, daß sie sich mit der haptophoren Gruppe der Komplemente verbinden.

Ueber die Art der Antikomplementbildung hat sich EHRLICH folgende Vorstellung gebildet. Die injizierten Komplemente greifen in irgend welche passenden komplementophilen Gruppen von Ambozeptoren des Tierkörpers ein. Damit dies geschehen kann, muß die haptophore Gruppe der eingespritzten Komplemente denjenigen der im Serum normal vorhandenen zum Teil ähnlich sein. In ihrer zymophoren Gruppe müssen sie aber verschieden gebaut sein. Wären sie ganz identisch, so würden sie keinen besonderen Reiz auf die Ambozeptoren und die Zelle ausüben. Ist aber die zymophore Gruppe so gebaut, daß sie unwirksam bleibt, so ist der Ambozeptor durch die Besetzung mit unwirksamem Komplement in seiner Thätigkeit geschwächt und für die Zelle unbrauchbar geworden. So kommt es zur Neubildung und bei wiederholten Einspritzungen zur Ueber-

Digitized by Google

produktion und Abstoßung der Ambozeptoren. Diese Ambozeptoren stellen die Antikomplemente dar. Da sie in ihrer haptophoren Gruppe einem Teil der im Serum des Versuchstieres vorhandenen Komplemente entsprechen, so muß jedes antikomplementäre Serum zugleich in geringem Maße auch gegen die Komplemente des Versuchstieres wirken. Es müssen also Autoantikomplemente gebildet werden. Sind die Komplemente des eingespritzten Serums denjenigen des Versuchstieres in der Mehrzahl der haptophoren Gruppen ähnlich, so muß auch die autoantikomplementäre Wirkung eine sehr große sein. Diese Erklärung ziehen EHRLICH und MORGENROTH für folgendes Experiment heran:

Kaninchenserum löst Meerschweinchenblut auf.

Behandelt man ein Kaninchen mit Ziegenserum (enthält viel Komplemente, die denen des Kaninchenserums nahestehen) und läßt jetzt das Kaninchenserum auf Meerschweinchenblut wirken, so tritt keine Auflösung ein. Also müssen gegen die Komplemente des Kaninchenserums in demselben Tiere Antikomplemente gebildet worden sein (Autoantikomplemente).

MÜLLER konnte auch für die in normalen Sera vorhandenen antihämolytischen Kräfte die Existenz von Antikomplementen nachweisen. Schon EHRLICH, KRAUS und CLAIRMONT hatten die antihämolytische Wirkung des Pferdeserums gegenüber den verschiedenen aus Bakterien gewonnenen Hämolysinen gezeigt.

s. S. 142

Frisches Entenserum löst Kaninchenblut. Durch Zusatz von erwärmtem Hühner-, Tauben-, Pferdeserum etc. läßt sich die lösende Kraft des Entenblutes aufheben. 3 Möglichkeiten sind denkbar:

1) Die Rezeptoren der Kaninchenblutkörperchen reißen den normalen Ambozeptor der zugesetzten inaktivierten, antihämolytischen Sera an sich und verhindern so die Wirkung des Hämolysins des Entenblutes. Dasselbe müßte also erhalten geblieben sein und bei weiterem Zusatz von Kaninchenblut, nachdem alle Ambozeptoren der antihämolytischen Sera gesättigt sind, in die Erscheinung treten, d. h. es müßte endlich ein Zeitpunkt kommen, wo die Auflösung beginnt. Die Auflösung aber bleibt trotz reichlichsten Zusatzes von Blut aus.

2) Auf Bindung des Ambozeptors oder auf Bindung des Komplements des Entenserums durch Antikörper.

MÜLLER stellte sich Mischungen von Entenserum und antihämolytischen Sera her, welche gerade neutralisiert waren. Ferner gewann er durch eine Modifikation des EHRLICH'schen Kältemischungsverfahrens ein Entenserum, in welchem er die Ambozeptoren zum

Digitized by Google

größten Teil entfernt hatte, welches also sehr komplementreich war, andererseits durch Erhitzen ein Serum, welches nur Ambozeptoren enthielt.

Er setzte nun dem oben erwähnten neutralisierten Serumgemisch komplementreiches oder ambozeptorenhaltiges Entenserum zu. Wenn durch die Antihämolysine die Komplemente gebunden worden waren, so mußte nach Zusatz von komplementreichem Serum die Wirkung wieder deutlich hervortreten, wenn die Ambozeptoren gebunden waren, nützte der Zusatz von komplementreichem Serum gar nichts. Und umgekehrt beim Zusatz von inaktiviertem Entenserum.

Das Ergebnis der Versuche war, daß alle untersuchten Serumarten, welche gegenüber dem Entenserum hämolytisch wirken, dessen Komplement zu binden vermögen, d. h. Antikomplemente enthalten.

Auf die ablenkende Wirkung solcher Antikomplemente in inaktivierten normalen und künstlichen hämolytischen Sera bei Zusatz von frischem komplementhaltigem Serum anderer Herkunft haben Neisser und Wechsberg aufmerksam gemacht.

Komplementoide.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß beim Einspritzen von hämolytischen Sera hauptsächlich Antikomplemente gebildet werden, so daß die Gewinnung eines vorwiegend Antiambozeptoren enthaltenden Serums auf große Schwierigkeiten stößt.

Um sich die Gewinnung von Antiambozeptoren zu erleichtern, hätte man daran denken können, nur inaktiviertes Immunserum zu verwenden, da dasselbe ja nur die Ambozeptoren, aber nicht mehr die Komplemente erhält. Solche Versuche sind auch von Müller angestellt worden. Er erhielt reichlich Antiambozeptoren, konnte aber die Existenz von Antikomplementen nicht ausschließen. Die Entstehung derselben ist nämlich dennoch möglich, wenn man annimmt, daß durch das Erwärmen nur die zymophore, aber nicht die haptophore Gruppe des Komplements verändert wird. Solche veränderte Komplemente, die noch ihre Bindungsfähigkeit, aber nicht mehr ihre fermentative Wirkung besitzen, nennt Ehrlich in Analogie zu den Toxoiden Komplementoide.

Ehrlich giebt auch an, mit erwärmtem, komplementoidhaltigem Serum Antikomplemente erzeugt zu haben, ein Beweis, daß die haptophore Gruppe erhalten geblieben sein muß. Doch muß man

Digitized by Google

annehmen, daß die haptophore Gruppe des Komplementoids eine schwächere Avidität zum Ambozeptor besitzt als diejenige des Komplements, denn sonst wäre die Reaktivierung eines inaktivierten Serums gar nicht zu erklären. In gewissen Fällen, nämlich beim Erhitzen normaler Sera, wird die Avidität der haptophoren Gruppe der Komplementoide thatsächlich erhöht. Erneuter Zusatz frischen komplementhaltigen Serums bleibt wirkungslos, weil die neu zugefügten Komplemente nicht an die Ambozeptoren herantreten können, da deren komplementophile Gruppe durch die Komplementoide besetzt gehalten wird. Es kann dadurch die Existenz von Antikomplementen vorgetäuscht werden.

Daß durch das Erhitzen in gewissen Fällen auch die haptophore Gruppe des Komplements vernichtet wird, dafür sprechen Versuche von BORDET.

Vielheit der Antiambozeptoren in den Antihämolysinen.

Auf die Antiimmunkörperbildung ist EHRLICH noch in seiner letzten Publikation genauer eingegangen.

Durch Behandlung von Kaninchen mit Ochsenblut erhielt er ein für Kaninchenblut wirksames hämolytisches Serum. Dieses inaktivierte Serum spritzte er Ziegen ein und erhielt so ein antihämolytisches Serum. Die Wirkung desselben auf die Ambozeptoren des Hämolysins ließ sich leicht feststellen.

Es werden 0,5 ccm inaktivierten Antihämolysins (Antiambozeptor) mit wechselnden Mengen inaktivierten Hämolysins (Ambozeptoren enthaltend) gemischt dem Gemisch Ochsenblutkörperchen zugesetzt und 1 Stunde bei 40° gehalten, dann zentrifugiert, die roten Blutkörperchen aufgeschwemmt und mit normalem Kaninchenserum (Komplementen) versetzt. Keine Lösung.

Wenn die Ambozeptoren des Hämolysins nicht durch Antiambozeptoren des Antihämolysins gebunden worden wären, so hätten sich die roten Blutkörperchen mit ihnen beladen und bei Zusatz von Kaninchenserum auflösen müssen.

Wiederholte man denselben Versuch mit der Abweichung, daß man statt des kompletierenden Meerschweinchenserums Ziegenserum nahm, so trat merkwürdigerweise Lösung ein. Es mußte also das Antihämolysin nicht alle Lysingruppen in ihrer Wirkung aufgehoben haben. Außerdem war bemerkenswert, daß viel mehr Hämolysin nötig war, um mit kompletierendem Ziegenserum als mit kompletierendem Meerschweinchenserum völlige Lösung zu erzielen. Diese

Digitized by Google

Verhältnisse schematisierten EHRLICH und MORGENROTH folgendermaßen (s. Fig. 15).

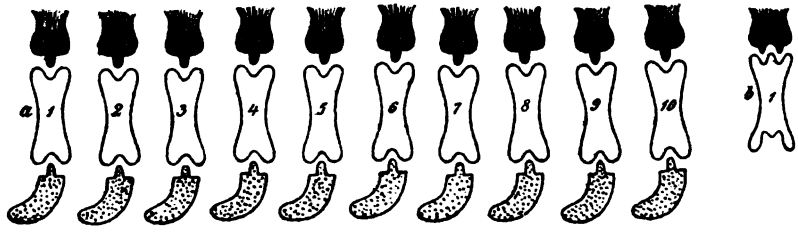


Fig. 15.

Das Hämolysin enthält zwei verschieden gebaute Ambozeptorentypen a und b. Das Verhältnis von a : b sei wie 10 : 1. Will man nun mit diesem Hämolysin komplette Lösung für Meerschweinchenserum, welches die für a passenden Komplemente enthält, erzielen, so bedarf man nur so viel Hämolysins, bis ein Ambozeptor gebunden ist. In dieser Serummenge ist aber nur $^1/_{10}$ b Ambozeptor enthalten. Will man also mit Ziegenserum, welches nur das für b passende Komplement erhält, Auflösung erzielen, so braucht man 10mal soviel Hämolysin als für Meerschweinchenserum.

Bei der Injektion eines solchen Hämolysins 10 a + 1 b werden nun nach der Annahme von EHRLICH und MORGENROTH in dem oben angegebenen Falle nur Antihämolysine gegen den Typus a gebildet. Mischt man Antihämolysin und Hämolysin so, daß im Immunkörper nur eine komplett lösende Dose von a ist und diese neutralisiert wird, so befinden sich in der Mischung noch $^1/_{10}$ b, die nicht neutralisiert sind, die also, falls das Meerschweinchenserum beide passende Komplemente erhält, besetzt werden können, aber nicht zur Wirkung kommen, da es sich ja nur um den 10. Teil der komplett lösenden Dosis handelt. Erst bei größeren Mengen von Hämolysin, wo mindestens 10 Ambozeptoren vom Typus a neutralisiert werden, wird 1 Ambozeptor vom Typus b in Thätigkeit treten und die Hämolyse wird eintreten.

x ccm aktiv. Hämolysin 10 a + 1 b komplete Lösung.
x ccm inakt. Hämolysin 10 a + 1 b keine Lösung.
x ccm inakt. Hämolysin 10 a + 1 b + 0,15 Meerschweinchenserum komplette Lösung.
x ccm inakt. Hämolysin 10 a + 1 b + 0,5 Ziegenserum keine Lösung.
10 x ccm inakt. Hämolysin 10 a + 1 b + 0,5 Ziegenserum komplette Lösung.
Antihämolysin (im Ueberschuß) + x Hämolysin + Komplement (Meerschweinchen- oder Ziegenserum) keine Lösung.
Antihämolysin (im Ueberschuß) + 10 x Hämolysin + Komplement (Ziegenserum) komplette Lösung.

Digitized by Google

Ehrlich und Morgenroth nehmen also an, daß bei der Behandlung mit den komplex zusammengesetzten inaktivierten Hämolysinen auch komplex zusammengesetzte Antihämolysine, die verschiedene Typen von Antiambozeptoren enthalten, gebildet werden.

Endlich legten sich Ehrlich und Morgenroth die Frage vor, ob man mit Hilfe solcher Antiimmunkörper die Verschiedenheit der bei verschiedenen Tierarten durch Injektion von Ochsenblut erzeugten Immunkörpern nachweisen könne.

Durch die Behandlung von Ziegen mit Ochsenblutlösendem Serum A, gewonnen durch Behandlung eines Kaninchens mit Ochsenblut, hatten Ehrlich und Morgenroth ein Antihämolysin erhalten, welches Ochsenblut vor dem Hämolysin A schützt.

Sie stellten sich nun durch Behandlung einer Ziege mit Ochsenblut ein zweites Ochsenblut lösendes Serum B dar. Gegen dieses besaß das Antihämolysin aber keine Wirkung. Ebensowenig gegen ein durch Behandlung einer Gans mit Ochsenblut gewonnenes Serum C. Also müssen die durch Ochsenblutbehandlung in dem Kaninchen und in der Ziege (bezw. Gans) erzeugten Antikörper, obwohl sie beide Ochsenblutkörperchen auflösen, verschieden gebaut sein. Desgleichen verhielt sich das Antihämolysin viel weniger wirksam gegen die beim Hunde, Ratte, Meerschweinchen gewonnenen Hämolysine für Ochsenblut.

Daraus schließt Ehrlich: „Die bei Ziegen und Gänsen erzielten Immunkörper sind ganz erheblich, wenn nicht vollkommen, die bei Meerschweinchen, Ratten und Hunden partiell von denen des Kaninchens verschieden."

„Aller Wahrscheinlichkeit nach liegen die Verhältnisse für die Bakterien ähnlich und es dürfte sich daher empfehlen, die Darstellung baktericider Sera nicht, wie es bis jetzt üblich ist, bei einer einzigen Tierspezies zu versuchen, sondern Präparate herzustellen, die durch Mischung der Immunsera von Tieren erhalten sind, welche in ihrem Rezeptorenapparat möglichst verschieden sind."

Nachdem Ehrlich und Morgenroth durch die obengenannten Versuche bewiesen hatten, daß wir in einem spezifisch wirkenden hämolytischen oder baktericiden Serum nicht eine, sondern zahlreiche Arten von Ambozeptoren annehmen müssen, die sich durch die Verschiedenheit ihrer cytophilen Gruppe unterscheiden, blieb noch die Frage zu erledigen, ob die komplementophilen Gruppen dieser verschiedenen Ambozeptoren einheitlicher oder auch verschiedener Natur seien.

Digitized by Google

Weitere Beweise für die Vielheit der Ambozeptoren, sowohl ihrer cytophilen wie ihrer komplementophilen Gruppe.

Für die Verschiedenheit der komplementophilen Gruppen sprechen folgende Thatsachen:

Die verschiedenen Sera des Meerschweinchens, Kaninchens, der Ratte, der Gans etc. bedürfen zu ihrer kompleten Lösung von Ochsenblut ganz verschieden große Mengen von Hämolysin. Wenn 20 Teile Immunkörper genügen, um die nötige Zahl von Komplementen des einen Serums an die Erythrocyten zu fesseln, so gehören in einem anderen Falle 40 Teile dazu. Wenn die Ambozeptoren des Hämolysins in ihrer komplementophilen Gruppe alle gleich gebaut wären, so müssten sie in jedem reichlich zugesetzten Serum alsbald die nötige Zahl von Komplementen finden, d. h. die für das erste Serum nötigen 20 Teile müßten auch in den anderen Fällen genügen. Wenn aber die komplementophilen Gruppen der Ambozeptoren verschieden gebaut sind und ein Teil von ihnen im zweiten Serum keine passenden Komplemente findet, dann bleibt ein Teil der Ambozeptoren unbesetzt und es muß eine größere Menge Hämolysins verwandt werden, um wirkungsfähige Komplemente an die Erythrocyten zu ketten.

Vielheit der Komplemente.

Die zu dieser Erklärung nötige Annahme von der Vielheit der Komplemente wurde von EHRLICH und MORGENROTH durch folgende Ueberlegungen und Versuche gestützt.

Durch die Filtration von Ziegen- und Pferdeserum durch PUKALL'sche Filter konnten zwei Komplemente nachgewiesen werden, von denen das eine zu einem auf Kaninchenblut wirkenden Immunkörper gehörig, das Filter nur schwer passierte, das andere, auf einen Meerschweinchenblut-Immunkörper passend, in gewissen Fraktionen isoliert durch das Filter ging. Aehnliche Verhältnisse konnten NEISSER und DOERING für das Menschenserum feststellen. Ferner spricht das gelegentliche Vorkommen thermostabiler neben thermolabilen Komplementen für die Verschiedenheit. Ferner kann man durch Injektion normaler Sera Antisera erzielen, die gegen die Komplemente verschiedener anderer Sera wirksam sind. Also müssen die Komplemente des die Reaktion auslösenden Serums auch komplexer Natur gewesen sein. So sind bei Behandlung einer Ziege mit Kaninchenserum Antikomplemente erzielt worden, die sowohl

Digitized by Google

gegen Kaninchen, wie auch gegen Meerschweinchenserum gerichtet waren.

EHRLICH und MORGENROTH kommen daher zu dem Schluß

1. Daß jedes normale Serum eine Reihe von verschiedenen Komplementen enthält,

2. bei verschiedenen Tieren zum Teil identische Einzelkomplemente sich vorfinden, die entweder vollkommen oder wenigstens in ihrer haptophoren Gruppe gleich sind.

Das Facit aller dieser neuen zum Teil sehr komplizierten Versuche EHRLICH's und MORGENROTH's ist also der Beweis für die Vielheit der in einem Antikörper wirksamen Ambozeptoren, wobei die Differenzen sich sowohl auf die cytophile wie auf die complementophile Gruppe beziehen können, und der Beweis für die Vielheit der in den normalen Sera vorhandenen Komplemente.

Für die praktische Verwendung von Heilsera kommen natürlich diese komplizierten Verhältnisse sehr in Betracht. Spritzt man ein vom Tier, z. B. vom Pferd, gewonnenes Heilserum einem Menschen ein, so können verschiedene Folgen eintreten.

1. Das eingespritzte Komplement geht im menschlichen Körper zu Grunde oder wird durch Antikomplementbildung zerstört, aber es sind dafür im menschlichen Blut genügend andere passende Komplemente vorhanden. Die vom Pferde erzeugten Ambozeptoren sind sehr vielseitig. Dann ist die beste Wirkung zu erwarten.

2. Das miteingespritzte Komplement geht im menschlichen Körper zu Grunde, und es sind auch sehr wenig andere passende Komplemente im menschlichen Blut vorhanden. Wenn die Ambozeptoren auch noch so vielseitig sind, wird die Wirkung doch eine sehr geringe sein.

3. Wenn die vom Pferde erzeugten Ambozeptoren sehr übereinstimmend sind, so wird auch dann trotz zahlreicher verschiedener im menschlichen Serum vorhandener Komplemente die Wirkung schwach sein müssen.

Die Beseitigung dieser Uebelstände ist sehr schwer. Das mit dem Immunserum eingespritzte Komplement geht oder kann sehr leicht zu Grunde gehen. v. DUNGERN hat die Bindung der Komplemente durch gewisse Zellen in vitro nachgewiesen. Da aber die Menge der miteingespritzten Komplemente im Verhältnis zu den Ambozeptoren stets eine sehr geringe ist, so kommt ihr Ausfall nicht weiter in Betracht. Wohl aber ist es von größter Wichtigkeit, daß die eingespritzten Ambozeptoren recht viele passende Komplemente im

Digitized by Google

menschlichen Blute finden, denn diese normal vorgebildeten werden am wirksamsten sein.

Während man also einerseits danach streben muß, in dem Heilserum eine große Mannigfaltigkeit von Ambozeptoren zu erzielen, und dazu schlägt EHRLICH die Mischung der von verschiedenen Tieren gewonnenen Heilsera vor, muß man andererseits auch dafür Sorge tragen, daß im menschlichen Blut genügend verschiedene dazu passende Komplemente in genügend großer Zahl vorhanden sind, denn sonst nützt die Vielheit der Ambozeptoren garnichts. Würde man das Immunserum von Affen gewinnen können, wie EHRLICH vorschlägt, so würden die normaler Weise im Menschenblut vorhandenen Komplemente wahrscheinlich besonders gut zu den Ambozeptoren des Affenblutes passen.

Bei dem von fernerstehenden Tieren gewonnenen Serum braucht das aber nicht der Fall zu sein. Ja, manche Sera sind sogar für nahestehende Tiere wirkungslos, anscheinend, weil sie kein passendes Komplement in dem Blute des letzteren finden (NEISSER). So fand SOBERNHEIM das vom Hammel gewonnene Anthraxserum wirkungslos für Kaninchen.

Künstliche Steigerung und Minderung des Komplementgehaltes der Sera. Versuche für die Immunsera genügende Mengen passender Komplemente zu finden.

Kann man aber nicht durch besondere Methode den Komplementgehalt des Blutes, dem das Immunserum einverleibt werden soll, steigern? Dazu giebt es zwei Wege. Entweder man spritzt mit dem hauptsächlich die Ambozeptoren enthaltenden Immunserum noch größere Mengen eines anderen Serums, dessen Reichtum an Komplementen bekannt ist, und die in dem in Betracht kommenden Blut nicht zerstört werden, ein oder man versucht die Bildung der eigenen Komplemente des Blutes durch besondere Reizmittel zu fördern.

Der zweite Weg ist von verschiedenen Autoren, NOLF, P. MÜLLER, WASSERMANN, beschritten worden. Es gelingt durch Injektion verschiedener indifferenter Flüssigkeiten, wie Peptonwasser, Bouillon, Aleuronatbrei den Komplementgehalt des Blutes zu erhöhen. Indes trifft dies nicht für alle Tiere zu und ist für die praktische Therapie wertlos. Auch fragt sich, ob genügend verschiedene Komplemente gebildet werden.

ISSAEFF konnte zeigen, daß durch Injektion von Urin, Bouillon etc., wenn diese Flüssigkeiten ca. 24 Stunden vorher eingespritzt worden waren, ein erheblicher Schutz gegen bakterielle Infektionen erzielt

Digitized by Google

wurde. Diese von FUNK, BORDET, METSCHNIKOFF u. a. bestätigte Thatsache wird von METSCHNIKOFF auf die erhöhte Phagocytose, von WASSERMANN auf vermehrten Zufluß von Komplementen zurückgeführt.

Auf die Bedeutung einer eventuellen Verminderung der Komplemente für das Zustandekommen einer bakteriellen Infektion hat WASSERMANN erst kürzlich wieder hingewiesen. Er erwähnt die Beispiele von EHRLICH und MORGENROTH, die bei Phosphorvergiftung gewisse Komplemente aus dem Blut schwinden sahen, ferner METALNIKOFF's Beobachtung über Schwund von Komplementen bei chronischer Eiterung und die bereits etwähnten v. DUNGERN'schen Experimente mit Bindung der Komplemente durch Zellen.

Läßt man normale Sera einige Zeit stehen, so verlieren sie zum Teil sehr schnell ihren Komplementgehalt. Dieser nach Stunden meßbare Verlust an Komplementen ist erst neuerdings wieder von WALKER betont worden.

Nach MELTZER büßen sowohl normale wie Immunsera, welche mehrere Stunden in der Bauchhöhle eines Kaninchens oder Meerschweinchens gehalten worden sind, ihren Komplementgehalt vollständig ein.

BENDIREGNA und CARINI konnten zeigen, daß der Komplementgehalt des Serums durch die verschiedensten äußeren Einflüsse (Hungern, Vergiftungen, Infektionen) beeinflußt wird. Die Komplemente können vermehrt, sie können aber auch vermindert sein.

Ueber die Regeneration von Komplementen stellten SCHÜTZE und SCHELLER Versuche an. Sie injizierten größere Quantitäten von Ziegenblut in das Gefäßsystem von Kaninchen und beobachteten, daß infolge der Einspritzung die Komplemente des normalen Kaninchenserums vollständig verbraucht wurden, denn das Serum löste jetzt in vitro keine Blutkörperchen mehr auf und reaktivierte auch kein erwärmtes Kaninchenserum. Durch weitere Untersuchungen stellten die Autoren fest, daß in 2—4 Stunden nach der Injektion die Komplemente regeneriert und im Serum wieder nachweisbar sind. Stellte man aber diese Versuche an mit Hog-Cholera infizierten Kaninchen an, so war nach 6—10, ja selbst nach 20 Stunden kein Wiederersatz der Komplemente nachzuweisen.

Der andere Weg, mit dem Immunserum zugleich ein anderes komplementreiches Serum einzuführen, hat sich gleichfalls als ein schwer gangbarer erwiesen. Zunächst wechseln die Komplemente nicht nur bei den verschiedenen Spezies, sondern sogar bei den Tieren derselben Spezies. In ein und demselben Tiere können, wie

Digitized by Google

Ehrlich, Weichardt u. a. gezeigt haben, im Laufe von Wochen Komplemente schwinden und neue Komplemente auftauchen.

Indessen hat man die Frage experimentell in Angriff genommen. Die von Wassermann publizierten Versuche sprachen sehr zu Gunsten der Methode. Wassermann konnte gegen große Dosen von Typhusbazillen durch ausgiebigste Mengen seines Heilserums keinen Effekt mehr erzielen. Er nahm an, daß eben genügend Komplemente in dem Körper des Versuchstieres fehlten, um die reichlich eingespritzten Ambozeptoren zu sättigen. Er injizierte deswegen außer dem Immunserum noch normales Rinderserum, welches geeignete Komplemente für die Ambozeptoren enthielt, und erzielte so positive Erfolge.

Dem gegenüber hat Besredka eingewendet, daß das normale Rinderserum agglutinierende Eigenschaften besäße und daß durch diese Agglutination der Körper im Kampf mit den Bakterien unterstützt werde. Zum Beweis fügte er statt des frischen Serums erhitztes Serum ein und erhielt die gleichen Resultate.

Daß erhitzte normale Sera sogar besser wirken als nicht erhitzte, wird durch die neueren Untersuchungen von Carré und Vallée erklärt. Die erhitzten Sera behalten, wie Besredka zeigen konnte, ihr agglutinierendes Vermögen, sie verlieren aber vollkommen ihre sich häufig recht unangenehm bemerkbar machende Toxicität, wie das wenigstens für das Rinderserum gegenüber den Kaninchen von Carré und Vallée festgestellt worden ist. Anscheinend beruht diese Giftwirkung normaler Sera auf dem Gehalt an bestimmten Cytotoxinen. Es bedarf noch weiterer Untersuchungen, um zu erklären, welche aktiven Cytotoxine gerade in dem Rinderserum wirken, woher sie stammen etc.

Daß die Verhältnisse aber nicht immer so einfach liegen, wie bei den Wassermann'schen Versuchen, wo tödliche Bakteriendosis, Immunserum und komplementhaltiges frisches Serum gemeinsam in die Bauchhöhle gespritzt wurden, geht aus den Wechsberg'schen Versuchen hervor. Er infizierte Tauben subcutan mit dem Vibrio Metschnikoff's und injizierte denselben ambozeptorenhaltiges vom Kaninchen gewonnenes Immunserum. Dasselbe blieb wirkungslos, weil in dem Taubenserum überhaupt keine Komplemente für dieses Immunserum vorhanden sind. Injizierte er aber gleichzeitig normales Kaninchenserum, welches an und für sich den Vibrio M. nicht angreift, weil es keine passenden Ambozeptoren besitzt, welches aber passende Komplemente für das Immunserum besitzt, so trat jetzt ganz ähnlich wie bei den Wassermann'schen Versuchen eine

Digitized by Google

Schutzwirkung ein. Aber diese Schutzwirkung war wechselnd und blieb oft ganz aus. Das erklärt sich WECHSBERG so, daß die mit dem Kaninchenserum eingeführten Komplemente in dem Versuchstiere passende Rezeptoren finden, zu denen sie eine größere Avidität haben als zu der komplementophilen Gruppe der Ambozeptoren. Solche Verankerung der Komplemente an die Zellen muß man ja für sehr wohl möglich halten, da sich ja sonst die Entstehung von Antikomplementen in anderen Fällen garnicht erklären ließe. Wenn WECHSBERG aber Tauben gegen den Vibrio METSCHNIKOFF's immunisierte und dieses Immunserum bei Tauben einspritzte, die er mit Vibrio METSCHNIKOFF infiziert hatte, so konnte er die Tiere am Leben erhalten. Also fanden die Ambozeptoren des Taubenimmunserums passende Komplemente im Taubenblut, die des Kaninchenserums aber nicht, also sind beide wenigstens in der komplementophilen Gruppe verschieden.

Dadurch aber verliert die Methode, die Wirkung von Immunsera durch miteingespritztes komplementhaltiges normales Serum zu heben, sehr an Wert, da man nie wissen kann, ob nicht die Wirkung der Komplemente durch Verankerung an die Zellen aufgehoben wird. So bleibt nichts anderes übrig, als solche Immunsera auszusuchen, für welche gerade im menschlichen Serum recht viele passende Komplemente normaler Weise vorhanden sind.

Aufhebung der normalen und künstlich erzeugten baktericiden Kräfte der Sera durch Antikomplemente.

Auf eine Versuchsreihe von WASSERMANN, umgekehrt durch Aufhebung der Komplementwirkung mittelst künstlich gewonnener Antikomplemente die schützende baktericide Kraft normaler Sera aufzuheben, die zu positiven Resultaten führte, sei hier kurz hingewiesen.

Meerschweinchen sind gegen geringe Mengen von Typhus widerstandsfähig. WASSERMANN injizierte die 40-fach tödliche Dose mit normalem Kaninchenserum zusammen dem einen Tier, dieselbe Dose mit antikomplementhaltigem Serum dem anderen Tier in die Bauchhöhle. Das letztere starb, das erstere blieb am Leben. Also hatte das Antikomplement die Wirkung des Komplements aufgehoben. Die natürliche Immunität ist herabgesetzt. Gegen die Deutung dieser Versuche ist von BESREDKA und von WECHSBERG Einspruch erhoben worden.

Ersterer glaubt, daß durch Einspritzen des antikomplementhaltigen Serums die normalen Reaktionen im Körper verhindert

Digitized by Google

worden sind, insbesondere die Phagocytose, indem die Leukocyten durch das antikomplementhaltige Serum agglutiniert werden. Daß es sich nicht etwa um eine Veränderung der Typhusbacillen im Sinne der positiven oder negativen Chemotaxis handelt, glaubt Besredka dadurch bewiesen zu haben, daß er bei einem Tier normales erhitztes Kaninchenserum mit Karminpuder, bei einem anderen Tier erhitztes antikomplementhaltiges Serum gleichfalls mit Karminpuder zusammen einspritzte. Im ersten Falle wurden die Körnchen sehr schnell von den Leukocyten aufgenommen, im letzteren fast garnicht.

Wechsberg bestreitet andererseits, daß es Wassermann mit natürlicher Immunität seiner Tiere zu thun gehabt habe. Vielmehr sei mit dem inaktiven Kaninchenserum eine große Menge von Ambozeptoren eingeführt worden, die im Meerschweinchenserum passende Komplemente gefunden hatten. Denn normales aktives Kaninchenserum tötet Typhusbacillen sehr kräftig.

Wassermann hat in ähnlicher Weise versucht, die künstliche Immunität herabzusetzen.

Er injizierte einem Meerschweinchen Typhuskultur + Typhusimmunserum + Antikomplementserum. Das Tier starb, während das Kontrolltier, welches nur Typhuskultur + Typhusimmunserum erhielt, am Leben blieb. Auffällig war nur, daß bei Einspritzung größerer Mengen inaktiven Immunserums trotz des miteingespritzten Antikomplementserums die erwartete Wirkung ausblieb, die Tiere nicht zu Grunde gingen.

Wassermann glaubt, daß durch die großen Mengen eingeführter Ambozeptoren die Komplement-Antikomplementverbindung wieder zersprengt worden sei.

Wechsberg findet eine bessere Erklärung in der Annahme, daß unter der Schar von Komplementen des normalen Meerschweinchenkörpers einige existieren, welche durch das Antikomplementserum nicht abgesättigt werden, weil in dem das Antikomplementserum liefernden Tier keine passenden Rezeptoren für diese besondere Gruppe vorhanden waren. Da ihre Zahl nur klein ist, so wird die Wirkung dieser freien Komplemente erst bei hohen Dosen eingespritzten Immunserums fühlbar werden, wenn genügend passende Ambozeptoren dem Tierkörper eingeführt sind.

Besredka freilich glaubt, daß durch Einführen des erhitzten Kaninchenserums ein stimulierender Einfluß auf die phagocytäre Thätigkeit der Leukocyten ausgeübt werde. Daß unwirksame Sera durch Erhitzen solche antibaktericiden Kräfte, d. h. durch Steigerung der

Digitized by Google

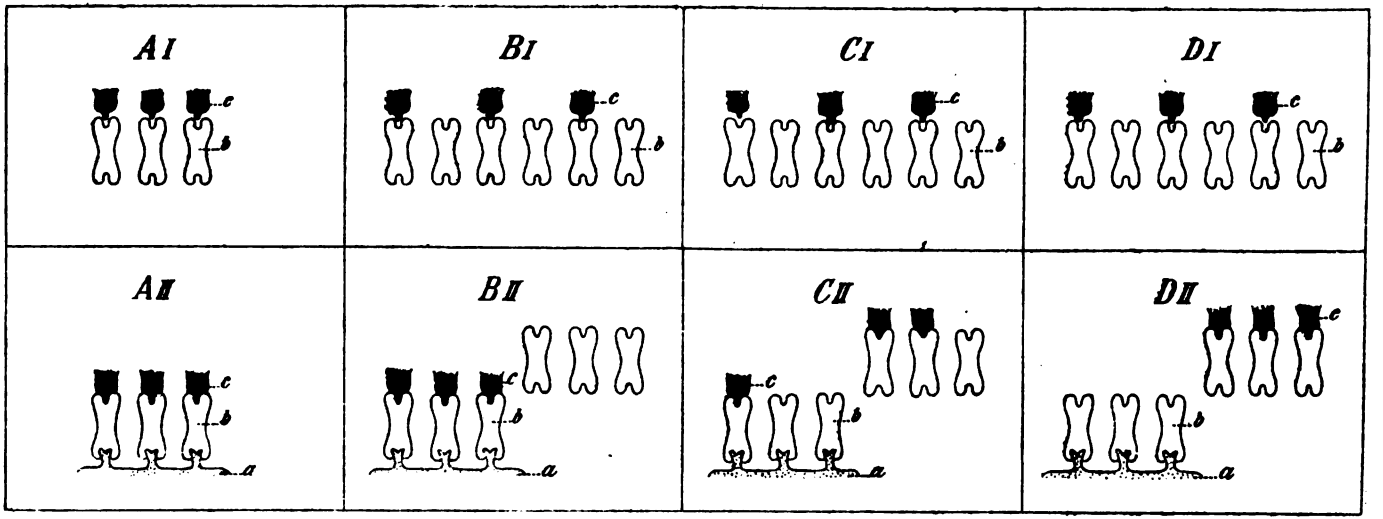


Fig. 16. Schema für die wechselnden Aviditätsverhältnisse zwischen Zelle, Ambozeptoren und Komplementen (nach NEISSER und WECHSBERG).

A Ausreichende Menge von Ambozeptoren zugesetzt.
B Ueberschuß von Ambozeptoren zugesetzt, Aviditätserhöhung
C „ „ „ „ unveränderte Avidität
D „ „ „ „ herabgesetzte Avidität

} zwischen den mit Komplement beladenenen Immunkörpern und der Zelle.

Reihe I schematisiert die Bindung der Komplemente an die Immunkörper, Reihe II die Bindung der mit Komplementen beladenen Immunkörper an die Zelle.

Digitized by Google

Phagocytose und erhöhte Agglutinierung der Bacillen enthalten, hat Besredka öfter beobachtet.

Aviditätsverhältnisse zwischen Zellen, Immunkörper und Komplement.

Auch ein anderes Phänomen bei den baktericiden Sera, auf welches schon Löffler und Abel, R. Pfeiffer, Leclainche und Morel aufmerksam gemacht haben, und welches jüngst von Neisser und Wechsberg genauer studiert worden ist, hat durch die letzteren eine Erklärung gefunden. Die genannten Forscher hatten beobachtet, daß ein Zuviel von Immunseruminjektion eben so schädlich wirkt wie ein Zuwenig, daß nur die Tiere, bei denen eine mittlere Menge Immunserum eingespritzt wurde, am Leben blieben. Neisser und Wechsberg erklären das folgendermaßen. Nehmen wir an, daß in dem Blut des injizierten Tieres eine bestimmt gegebene Menge von Komplementen ist. Wird gerade die passende Zahl von Ambozeptoren eingeführt, so werden alle Komplemente an die Bakterienzelle gebunden. Der Erfolg ist positiv. Werden aber mehr Ambozeptoren eingespritzt als Komplemente da sind, so können verschiedene Folgen eintreten, je nachdem der Ambozeptor durch seine Bindung mit dem Komplement in seiner Avidität zum Bakterienrezeptor erhöht wird oder Einbuße erleidet. Wird die Avidität erhöht, wie das bei allen Hämolysinen der Fall zu sein scheint, so schadet ein Ueberschuß von Ambozeptoren nie, denn gerade die gesättigten Ambozeptoren werden an die Bakterien- oder Blutzellen verankert. Wird aber die Avidität verringert, wie das bei manchen baktericiden Sera anzunehmen ist, so werden gerade die nicht gesättigten Ambozeptoren verankert, die gesättigten bleiben zunächst im Blute gelöst. Dann ist von einer Wirkung auf die Bakterien natürlich nicht mehr die Rede (s. Fig. 16).

Die von den Bakterien gebildeten Hämolysine.

Ein eingehendes Studium haben auch die von den Bakterien gebildeten Hämolysine gefunden. Es ist eine den Pathologen längst bekannte Thatsache, daß bei septischen Erkrankungen eine sehr schnelle Lösung des Hämoglobins in der Leiche statthat. Bordet hat zuerst darauf hingewiesen, daß diese Hämolyse bei gewissen Streptokokkenerkrankungen schon in vivo beginnt und sich bei der sofort nach dem Tode vorgenommenen Sektion nachweisen läßt. Bei den übrigen in Frage kommenden Bakterien tritt die Hämolyse im infizierten Tier erst einige Zeit post mortem auf. Es sind das der

Digitized by Google

Tetanusbacillus (EHRLICH, MADSEN, KRAUS und CLAIRMONT), der Bac. pyocyaneus (BULLOCH und HUNTER, WEINGEROFF, LUBENAU), der Staphylococcus (NEISSER und WECHSBERG, KRAUS und CLAIRMONT, LUBENAU), der Typhusbacillus (LEVY und PROSPER LEVY, CASTELLANI), Micrococcus tetragenos (LUBENAU), Dysenteriebacillus (CASTELLANI), Streptococcus (BESREDKA, LUBENAU) u. a. Das hämolytische Gift (Tetanolysin, Staphylolysin, Streptocolysin etc.) wird nicht nur im Tierkörper, sondern auch in den gewöhnlichen Kulturen gebildet. Das von einer Bakterienart produzierte Gift ist nicht einheitlicher Natur, da es nicht nur auf eine, sondern auf die verschiedensten Arten von roten Blutkörperchen wirkt. BESREDKA konnte zeigen, daß die Wahl des Nährbodens von großer Wichtigkeit für die Produktion bestimmt gebauten Hämolysins ist, indem Streptocolysine, von Streptokokken stammend, die in Ziegenserum gezüchtet waren, die roten Blutkörperchen der Ziege, des Hammels, der Gans und des Huhnes intakt lassen, während die in Hammelserum gezüchteten Streptokokken ein Hämolysin lieferten, welches Hammelblut leicht, Ziegenblut schwerer, Hühnerblut garnicht löst.

Die Bakterienhämolysine sind sehr verschieden resistent gegen Erhitzen; so verliert das Staphylolysin seine Wirkung bei 50° innerhalb 20 Minuten, während das Streptocolysin bei 55° innerhalb 10 Stunden fast nichts von seiner Wirkung einbüßt, dagegen auf die Länge schon bei niedrigerer Temperatur zerstört wird.

Durch Injektion von Bakterienhämolysinen kann man Antihämolysine erzielen. BESREDKA gelang es freilich nicht, ein Antihämolysin gegen das Streptocolysin zu erzeugen. Schon in normalen Sera, z. B. dem Pferde- und Menschenserum, sind verschiedene Antihämolysine gegenüber den Bakterienhämolysinen enthalten (EHRLICH, KRAUS, NEISSER und WECHSBERG). Sowohl die Bakterienhämolysine wie die Antihämolysine sind spezifischer Natur. So schützt das Serum eines gegen Vibriolysine immunisierten Tieres nicht gegen die Wirkung der Staphylolysine u. s. w.

Für das Staphylolysin glauben NEISSER und WECHSBERG eine haptophore und toxophore Gruppe annehmen zu müssen.

Sie zeigten ferner, daß das von den Staphylokokken neben dem Hämolysin gebildete Leukocidin in seinem Aufbau von dem ersteren völlig verschieden ist, daß beide Lysine ihre besonderen haptophoren und toxophoren Gruppen besitzen.

An dieser Stelle seien auch die hämolytischen Wirkungen erwähnt, die man den Malariaparasiten hat zuschreiben wollen. Jedoch ist die Existenz eines solchen Hämolysins durch die neueren Arbeiten von

Digitized by Google

Celli, Carducci und Casagrandi keineswegs sicher gestellt worden. Wenigstens sind die Versuche, durch Injektion von Serum Malariakranker bei Ziegen und gesunden Menschen eine Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes zu erzeugen, nicht eindeutig. Ebenso bedürfen die vereinzelten Versuche, durch Uebertragung des Serums behandelter Ziegen auf malariakranke Menschen die letzteren zu heilen oder durch Behandlung gesunder Menschen mit Serum malariakranker Menschen die ersteren vor einer Infektion durch eingespritztes Malariablut zu schützen. weiterer Bestätigung. Alle Versuche, eine hämolytische Wirkung des Serums malariakranker Menschen in vitro, auch mit Hilfe verschiedenster kompletierender Sera, nachzuweisen, schlugen fehl.

Die übrigen Cytotoxine.

Verschiedene Arten von Cytotoxinen.

Nachdem durch die Bordet'schen Versuche gezeigt war, daß man durch einfache Injektion von roten Blutkörperchen blutkörperchenzerstörende Gifte erzeugen könne, lag es nahe, auch gegen andere Zellen spezifisch wirkende Gifte zu erzeugen. Auf die Möglichkeit, solche Cytotoxine zu gewinnen, wies Metschnikoff zuerst hin und bald darauf veröffentlichte Landsteiner seine Untersuchungen über das Spermatoxin, welches er durch Injektion von Stiersamenfäden bei einem Kaninchen gewonnen hatte. Mit dem Spermatoxin beschäftigen sich auch die Arbeiten von Metschnikoff, Metalnikoff, Moxter. Es folgten dann die Beobachtungen von v. Dungern über ein Cytotoxin gegen Flimmerepithel (Trichotoxin von Metschnikoff genannt) von Metschnikoff, Delezenne, Funk, Besredka, Neisser und Wechsberg über das Leukotoxin (Leukocidin), von Lindemann und Néfédieff über das Nephrotoxin, von Delezenne über das Neurotoxin und Hepatotoxin, von Surmont über das Pankreascytotoxin, von Bigart und Bernard über das Nebennierencytotoxin.

Die Wirkung dieser Sera soll ganz spezifisch sein. Injizierte Delezenne sein antihepatisches Serum, welches er durch Behandlung von Kaninchen oder Enten mit Hundeleber erhalten hatte, gesunden Hunden, so gingen diese unter den Erscheinungen der akuten gelben Leberatrophie zu Grunde. Im Urin war der Harnstoff verringert, die Ammoniaksalze vermehrt, Leucin und Tyrosin wurden oft in großer Menge gefunden. Auch mikroskopisch soll das Bild demjenigen der akuten Atrophie mit Untergang zahlreicher Leberzellen geglichen haben.

Digitized by Google

Indes sind die histologischen Beschreibungen bei manchem Autor ziemlich knapp gehalten, so daß sich ein sicheres Urteil über die wirkliche spezifische Bedeutung dieser Gifte schwer gewinnen läßt. So sind z. B. die von NÉFÉDIEFF geschilderten Veränderungen so vieldeutig, daß man mit Recht an der Diagnose einer tödlichen Nephritis zweifeln kann, da der geringe Eiweißgehalt des Urins nicht beweisend genug ist. SCHÜTZE behauptet auch, kein Nephrotoxin erhalten zu haben.

Die Erfahrungen verschiedener Autoren (METSCHNIKOFF, MOXTER, VON DUNGERN, SCHÜTZE), die beim Einspritzen von Organzellen bezw. deren Eiweißsubstanzen gleichzeitig Hämolysine erhielten, sprechen dafür, daß von einer strikten Spezifität keine Rede ist. Es giebt eben verschiedene Seitenketten, die allen Zellen eines Individuums gemeinsam sind und so werden auch die von einer Zellart erzeugten Antikörper stets, wenn auch schwächer, auf andere Zellen einwirken. METSCHNIKOFF's Einwand, daß auch in seinen eigenen Versuchen über das Spermatoxin die Hämolysine durch geringfügige Mengen miteingeführten Blutes bedingt seien, läßt v. DUNGERN nicht gelten, denn sein Flimmerepithelserum, welches durch fast blutfreies Epithel erzeugt worden war, wirkte viel stärker hämolytisch als ein durch Injektionen von 2 ccm Blut hergestelltes hämolytisches Serum.

v. DUNGERN erhielt ferner durch Einspritzen von Kuhmilch ein cytotoxisches Serum, welches aber viel stärker auf Epithelzellen als auf rote Blutkörperchen einwirkte. Umgekehrt wirkte ein durch Blutinjektion erzeugtes hämolytisches Serum stärker auf rote Blutkörperchen ein. Also neben den gemeinsamen Gruppen bestehen gewiß noch spezifische, deren Existenz aber schwieriger nachzuweisen ist. Für spezifische Rezeptorengruppen würde der Umstand sprechen, daß hämolytische Sera garnicht auf Spermatozoen wirken sollen (METSCHNIKOFF).

In dem künstlich gewonnenen Blutserum sind stets freie Rezeptorengruppen vorhanden, welche Hämolysine erzeugen, denn durch Injektion von reinem Blutserum erhält man ebenfalls Hämolysine (v. DUNGERN, BESREDKA).

Anticytotoxine.

Ebenso gelingt es, wie METSCHNIKOFF, METALNIKOFF, WEICHARDT für das Spermatoxin und DELEZENNE für das Nephrotoxin und Hepatotoxin gezeigt haben, durch Einspritzen solcher cytotoxischen Sera anticytotoxische Sera, entsprechend den antihämolytischen Sera zu erzielen. METSCHNIKOFF erzielte solches Antispermatoxin

Digitized by Google

sogar bei Kaninchen, denen er die Hoden exstirpiert hatte. Er zog daraus den Schluß, daß EHRLICH's Theorie, daß die Immunkörper von den durch das Gift angegriffenen Zellen, hier also den Spermatozoen gebildet würden, nicht richtig sein könne. Da nun in diesem Falle die Hoden fehlten, hätte sich überhaupt kein Antispermatoxin bilden dürfen. Dagegen führt v. DUNGERN mit Recht an, daß 1) auch andere Zellen als die Spermatozoen von dem Gift geschädigt werden können, wie das v. DUNGERN für die roten Blutkörperchen nachwies; es existieren also für das Gift geeignete Rezeptoren in den verschiedensten Körperzellen, am zahlreichsten freilich in den Spermatozoen. 2) Kann die Wirkung des Spermatoxins auch durch Bildung eines Antikomplements aufgehoben werden. Die Antikomplemente werden von den verschiedensten Zellen gebildet.

Isocytotoxine.

Besonders wichtig ist das Auftreten von Isocytotoxinen, d. h. von Giften, welche die betreffenden Zellen der gleichen Tierspezies angreifen. Solche Isocytotoxine für rote Blutkörperchen, sog. Isolysine, hatten EHRLICH und MORGENROTH bei Behandlung von Ziegen mit Ziegenblut erhalten.

Schon 1892 beobachtete MARAGLIANO, daß in verschiedenen Krankheitszuständen das menschliche Blutserum die Erythrocyten anderer Menschen angriff und zerstörte. Aehnliche Beobachtungen bezüglich der Agglutination (Isoagglutinine) machten LANDSTEINER, DONATH, GRÜNBAUM, GABBI und NADALÀ, SHATTOCK. HALBAN untersuchte isoagglutinierende Eigenschaften des mütterlichen und kindlichen Blutes und fand erhebliche Unterschiede. Das Serum Neugeborener agglutinierte sogar das Blut der Mutter, aber nicht sein eigenes und umgekehrt. LO MONACO und PANICHI fanden im Blutserum von Malariakranken isoagglutinierende Eigenschaften. HULOT und RAMOND sowie ASCOLI konnten durch Einspritzungen menschlichen Blutes experimentell Isolysine und Isoagglutinine erzeugen. Neuere ausgiebige Untersuchungen über Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera liegen von CAMUS und PAGNIEZ, von ASCOLI und von EISENBERG vor. Letzterer fand Isoagglutinine und Isolysine besonders reichlich bei Typhus, Scharlach, Lues. Unter Berücksichtigung aller Faktoren kommt er zu dem Schluß, daß das Entstehen derselben durch den Zerfall roter Blutkörperchen bedingt ist.

Ein solcher Zerfall ist nicht unwahrscheinlich, selbst wenn sich durch Zählungsmethoden keine wesentliche Veränderung der Zahl der roten Blutkörperchen feststellen läßt, da sich EISENBERG auf die Arbeiten von EHRLICH, MADSEN, KRAUS und CLAIRMONT,

Digitized by Google

Neisser und Wechsberg, Bulloch, Eijkmann etc. über die von Bakterien erzeugten Hämolysine beruft. Solche von den Infektionserregern erzeugten Hämolysine können den Zerfall der roten Blutkörperchen bedingen, und dieser wiederum das Auftreten der Isolysine. Autolysine werden nicht gebildet. Die von Michaelis und Kober aus dem Auftreten von Hämoglobinurie bei Resorption von Blutergüssen gezogenen Folgerungen auf die Wirkung von Autolysinen hält auch Eisenberg für falsch. Die von Sabbazès und Fauquet, von Camus und Pagniez beobachteten hämolytischen Wirkungen des Urins in gewissen Fällen sind, wie Eisenberg betont, nach Pugnat auf osmotische Störungen zurückzuführen.

Von besonderem Interesse ist aber, daß Landsteiner auch im normalen menschlichen Serum sehr häufig Agglutinine für die Blutkörperchen anderer Menschen (Isoagglutinine) fand.

Weitere Erfahrungen über Isocytotoxine liegen von Lindemann und Néfédieff vor.

Lindemann erzeugte bei Hunden durch Kaliumchromat eine Nephritis, spritzte dann das Serum dieser Hunde, welches keine Chromsäure mehr enthielt, da dieselbe in Nieren und Leber abgelagert war, anderen Hunden ein und erzeugte so gleichfalls eine Nephritis. Es hatten sich in dem ersten Hunde durch Zerfall der Nierenepithelien Isonephrotoxine gebildet.

Als Néfédieff Meerschweinchen mit Kaninchennieren behandelte, erhielt er ein Serum, welches nicht nur bei Kaninchen, sondern auch bei Meerschweinchen eine wenn auch nur geringe Nephritis erzeugte. Ferner unterband er bei Kaninchen den einen Ureter und erzielte so eine allmähliche Atrophie der einen Niere mit Untergang der spezifischen Epithelien. Spritzte er das Serum eines solchen Tieres einem anderen Kaninchen ein, so war eine akute Nephritis mit Nekrose der Epithelien der Tub. contorti die Folge.

Autocytotoxine.

Andere Isocytotoxine sind z. B. von Metalnikoff für die Spermatozoen nachgewiesen worden. Spritzt man Spermatozoen eines Meerschweinchens einem anderen Meerschweinchen ein, so erhält man ein Isospermatoxin, welches sehr schnell die Spermatozoen anderer Meerschweinchen immobilisiert. Aber was das Merkwürdigste ist, dieses Spermatoxin hemmt auch die eigenen Spermatozoen der Versuchstiere in vitro, während die Spermatozoen im Hoden sehr gut erhalten und normal beweglich sind. Bringt man aber diese Spermatozoen in normales Meerschweinchenserum, welches an und für sich die

Digitized by Google

Spermatozoen garnicht schädigt, so tritt sofort Immobilisierung ein. Es müssen also die Spermatozoen mit den Ambozeptoren beladen gewesen sein, während die Komplemente des Blutes nicht an die Spermatozoen herantreten konnten. METALNIKOFF freilich nimmt in Uebereinstimmung mit METSCHNIKOFF an, daß die Komplemente, im Tierkörper in den Leukocyten angehäuft, erst bei der Serumgewinnung frei geworden sind und jetzt ihre Kräfte entfalten. Jedenfalls deutet dieser Versuch auf die Bildung von Autocytotoxinen hin, deren Wirkung aber auf irgend eine Weise im Körper selbst aufgehoben ist. Sollten solche Autocytotoxine wirklich im Körper zur Wirkung gelangen, so wäre ja durch den Zerfall weniger Zellgruppen eines lebenswichtigen Organes, wie Niere, Leber, Gehirn, der Tod des Tieres besiegelt, denn das entstehende Autocytotoxin löst neue Zellgruppen auf, diese bilden neues Autocytotoxin etc.

Es wäre daher die Existenz solcher Autolysine nur möglich, wenn gleichzeitig Antiautolysine gebildet werden, welche die Wirkung der ersteren aufheben. Die Existenz solcher Antiautolysine hat BESREDKA nachzuweisen versucht.

Er injizierte Ziegen Menschenblut und erhielt ein menschenblutlösendes Serum. Er erhitzte dasselbe und fügte frisches Meerschweinchenserum zu, so daß Immunkörper (Ziegenserum) und Komplement (Meerschweinchenserum) zur Wirkung gelangen konnten. Fügte er nun diesem wirksamen Gemisch erhitztes normales Serum von Tieren zu, so trat trotzdem die Auflösung des Hämoglobins ein, setzte er erwärmtes Menschenserum zu, so wurde die Auflösung gehemmt. BESREDKA zeigte weiterhin, daß es sich um eine spezifisch gegen den Immunkörper wirkende Substanz, einen Antiimmunkörper handelte. Also war im normalen menschlichen Serum ein gegen ein menschliches Hämolysin wirkender Antikörper, der auch gegen ein Autohämolysin in Aktion treten konnte, vorhanden.

BESREDKA konnte dieses Verhalten auch für die normalen Tiersera feststellen und bestätigt somit eine Beobachtung von MÜLLER, welcher fand, daß erwärmtes Meerschweinchenserum die hämolytische Kraft des Serums eines mit Meerschweinchenblut behandelten Kaninchens aufhob.

Ferner konnte BESREDKA eine gleichzeitig auch von CAMUS und PAGNIEZ beobachtete Thatsache feststellen. Normales Menschenserum löst rote Blutkörperchen des Kaninchens. Nach dem Erwärmen auf 50° verliert es nicht nur diese Eigenschaft, sondern es verhindert auch, daß neuzugesetztes Menschenserum auf die Kaninchenblutkörperchen wirkt.

Digitized by Google

Setzt man aber dem auf 50° erwärmten Menschenblutserum Kaninchenblutkörperchen und irgend ein anderes frisches, an und für sich unwirksames Serum zu, so tritt die Auflösung ein. Das ist also ein Beweis, daß durch das Erwärmen des Menschenserums kein Antiimmunkörper, sondern Antikomplemente gegen die eigenen Komplemente gebildet worden sind.

Es kann aber auch sein, daß die beim Erwärmen gebildeten Komplementoide des Menschenserums eine erhöhte Avidität zu den Ambozeptoren erhalten und deswegen das Herantreten neuer menschlicher Serakomplemente verhindern, während die für die anderen Serakomplemente passenden komplementophilen Gruppen der Ambozeptoren frei geblieben sind.

Wie weit diese neuen Kenntnisse von den Cytotoxinen, den Iso- und Autocytotoxinen für die Erkenntnis mancher pathologischen Veränderungen verwertet werden können, muß die Zukunft lehren. Vorläufig wissen wir noch zu wenig über die Bildungsstätten dieser Körper, ihre Wirkungsweisen etc., um bereits kühne Hypothesen darauf aufbauen zu können. Weitere Forschung wird da die Wege bahnen. So beschäftigt sich Weichardt mit der Frage der bei der Eklampsie zu beobachtenden Leberveränderungen. Er glaubt, daß es sich um eine Giftwirkung der in den Körper verschleppten Placentarzellen handelt, gegen die eine Gegengiftbildung nicht zu stande gekommen ist.

Metschnikoff hat daran gedacht, bei chronischen Anämien durch Injektion kleiner Dosen von Hämolysinen einen partiellen Untergang roter Blutkörperchen und dadurch eine erhöhte kompensatorische Thätigkeit der blutbildenden Organe herbeizuführen. Da er ferner die Alterserscheinungen des Körpers auf eine Zerstörung der widerstandsunfähiger gewordenen Körperzellen durch die Leukocyten, u. a. auch das Ergrauen der Haare auf eine Pigmentverschleppung durch Phagocyten zurückführt, so hoffte er diesen Zerstörungsprozeß durch ein die Leukocyten abtötendes Leukotoxin aufhalten zu können. Doch haben die Versuche zu keinem positiven Resultat geführt, da ein ausschließlich auf die Leukocyten wirkendes Serum nicht gewonnen werden konnte.

Mit der etwaigen Bildung eines Spermatotoxins in den Körpersäften der puellae publicae wäre vielleicht die Unfruchtbarkeit derselben in Zusammenhang zu bringen. Doch haben Metschnikoff's in dieser Richtung unternommene Untersuchungen keine besonderen spermatoxischen Kräfte im Blutserum der puellae ergeben. Indes muß der Tierversuch erst die Entscheidung bringen, ob man nicht durch Spermainjektionen in weibliche Tiere ein Isospermatotoxin

Digitized by Google

erzeugen kann, welches die Abtötung der bei der Begattung eintretenden Samenfäden herbeiführt und vorübergehende Sterilität bedingt.

Zahlreich sind bereits die Versuche, durch Injektion von Krebszellen ein Serum zu erzeugen, welches spezifisch auf Krebszellen wirkt. Da die gewöhnlich zur Serumgewinnung benutzten Tiere dem Menschen zu ferne stehen, hat man auch Affen zu diesem Experimente benutzt. Bis jetzt haben diese Versuche, soweit ich aus persönlichen Unterhaltungen weiß, keine positiven Resultate ergeben. Von den in dieser Richtung vorliegenden, bis jetzt noch sehr spärlichen Publikationen sei die von CHARCOT erwähnt, der bis jetzt keine Erfolge zu verzeichnen hat. Dagegen glauben ARLOING und COURMONT durch Krebsinjektionen beim Esel ein Serum gefunden zu haben, mit welchem sie menschlichen Krebs geheilt haben. Um sich zu überzeugen, wie unzuverlässig solche Angaben über Krebsserumbehandlung beim Menschen sind, lese man die Arbeit von TRIFONOFF.

Constitution der Cytotoxine. Vergleich mit den Fermenten. Trypsin und Enterokynase.

Ein anderes wichtiges Kapitel, auf dem sich die neuen Anschauungen fruchtbar erwiesen haben, ist das der Gerinnung und das der Fermentwirkung überhaupt. Durch den Vergleich mit den Fermenten hat man auch die chemische Stellung der Cytotoxine (Hämolysine, Bakteriolysine etc.) besser zu bestimmen geglaubt. Die Arbeiten ALEX. SCHMIDT's und seiner Nachfolger hatten uns über die bei der Gerinnung sich abspielenden Prozesse bis zu einem gewissen Punkte aufgeklärt. Hier setzt nun die neue Forschungsmethode ein, indem sie die komplizierte Zusammensetzung des Fibrinfermentes, seine Aehnlichkeit mit den Hämolysinen nachweist.

CAMUS und gleichzeitig BORDET haben Versuche über das Fibrinferment angestellt. Beide wollten zunächst fibrinolytische Stoffe durch Injektion von Fibrin in andere Tiere erzeugen. Das gelang aber nicht, sondern es wurden nur Präcipitine gewonnen. BORDET versuchte nun die Bildung der Antikörper genauer zu studieren. Er stellte sich ein durch Zentrifugieren zellfrei gemachtes Serum der Gans dar, welches spontan nicht gerinnt, aber durch Zusatz geringer Mengen frischen Kaninchen- oder Meerschweinchenserums zur Gerinnung gebracht werden kann. BORDET behandelte nun ein Meerschweinchen mit fibrinhaltigem Kaninchenserum. Dann stellte er folgende Versuche an.

Digitized by Google

Frisches Kaninchenserum + auf 58,5° erhitztes, d. h. unwirksames Meerschweinchenserum zu Gänseserum zugesetzt, erzeugt Gerinnung.

Frisches Kaninchenserum + auf 58,5° erhitztes Immunserum zu Gänseserum zugesetzt erzeugt keine Gerinnung.

Unter Berücksichtigung der nötigen Kontrollversuche kommt BORDET zu dem Schluß, daß bei der Injektion von Kaninchenserum in Meerschweinchen ein Antikörper gebildet worden ist, welcher nur gegen den hitzebeständigen Teil (den Ambozeptor) des Fibrinferments des Kaninchenserums wirkt.

Von besonderem Interesse sind ferner die Arbeiten von DELEZENNE über die Wirkung des Darmsaftes bei der Trypsinverdauung des Eiweißes. Frischer Pankreasauszug kann an und für sich keine Wirkung auf Eiweiß ausüben. Fügt man aber etwas von dem Darmsaft (entérokynase von PAWLOFF) hinzu, so tritt sofort die Verdauung ein (PAWLOFF und CHEPOWALNIKOFF). Man kann die Enterokynase sehr leicht an Fibrin binden, indem man Fibrin einige Zeit im Darmsaft suspendiert (DELEZENNE). Bringt man das mit Enterokynase beladene Fibrin mit Pankreassaft bei 0° zusammen, so tritt keine Wirkung ein, wohl aber, wenn jetzt das Gemisch in den Brütofen gebracht wird. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Enterokynase, die für sich allein auch unwirksam ist, als Ambozeptor wirkt, welcher das Trypsin an das Fibrin kettet. Freilich ist die Enterokynase nicht so hitzebeständig, wie die Ambozeptoren der Hämolysine. DELEZENNE konnte ferner zeigen, daß die Enterokynase des Hundes auch für das Trypsin entfernt stehender Tiere als Ambozeptor dienen kann.

Diesen Anschauungen DELEZENNE's treten CARNOT, CHASSEVANT und LINOSSIER entgegen. Sie stellen die begünstigende Wirkung mehr der einfachen Beizung gleich und führen als Beweis dafür an, daß das Fibrin durch die Behandlung der verschiedensten Säuren, also ganz einfacher chemischer Körper, für die Wirkung des Pepsins so sehr empfänglich gemacht werden kann.

Ferner hat COHNHEIM Versuche veröffentlicht, nach welchen die von PAWLOFF, DELEZENNE u. a. angegebene beschleunigende Wirkung der Enterokynase auf die Trypsinverdauung nicht zu Recht besteht. COHNHEIM glaubt, daß das im Darm wirksame Ferment, von ihm Erepsin genannt, nur die Aufgabe habe, die durch die Pepsin- und Trypsinverdauung entstandenen Eiweißkörper in Spaltungsprodukte zu zerlegen, welche die Eiweißreaktion nicht mehr geben.

Ueber die Herkunft der Enterokynase hat DELEZENNE ebenfalls

Digitized by Google

genauere Untersuchungen angestellt. Er konnte zeigen, daß dieses Ferment hauptsächlich von den PEYER'schen Haufen des Darmes gebildet wird. Weitere Versuche zeigten, daß auch die Lymphknoten des Mesenteriums, ja daß jedes an rundkernigen Leukocyten reiche Exsudat sowie jedes Speckhautgerinnsel Enterokynase enthält und er schließt daraus, daß dieses Ferment von den Makrophagen geliefert wird.

Zu ganz ähnlichen Resultaten bezüglich der Herkunft des Darmfermentes kam unabhängig von DELEZENNE J. MÜLLER in Göttingen, wie ich einer persönlichen Mitteilung VERWORN's entnehme.

Daß die Enterokynase einerseits als Ambozeptor für das Trypsin dienen soll, andererseits aber direkt auf die durch die Trypsinverdauung entstehenden Peptone spaltend einwirkt, ließe sich sehr wohl durch einen komplizierten Bau des Enterokynasefermentes erklären. Dasselbe müßte außer der haptophoren Gruppe für die Eiweißkörper und einer zweiten haptophoren Gruppe für das Trypsin noch eine selbständige zymophore Gruppe besitzen, die aber erst nach abgelaufener Wirkung des verankerten Trypsins zur Wirkung gelangt.

Wenn auch zwischen der Wirkung von Fermenten und dem der Antikörper noch manche erhebliche Differenzen bestehen, so ist doch, wie OPPENHEIMER mit Recht betont, ein gemeinsamer Faktor hervorzuheben, die spezifische Wirkung der Fermente. Es war EMIL FISCHER, der durch seine stereochemische Betrachtungsweise die Wirkung der Fermente dem Verständnis näher rückte und dadurch EHRLICH den Weg zu seiner Theorie bahnte.

OPPENHEIMER führt von den FISCHER'schen Versuchen folgende an: Durch Kondensation von Zucker mit Methylalkohol erhielt FISCHER Methylglukoside dieser Zucker und zwar in zwei stereoisomeren Formen, die er als α und β bezeichnet. Auf diese ließ er nun Enzyme und zwar einerseits Hefeinfus (enthaltend Maltase und Invertase) und andererseits Emulsin wirken. Es ergab sich dabei folgendes: Die Glukoside der nicht gärfähigen Zucker wurden von beiden Enzymen nicht angegriffen; von den Glukosiden der gärfähigen Zucker wurde die α-Reihe nur von dem Hefeinfus, die β-Reihe nur vom Emulsin gespalten. Im Anschluß daran konnte er ferner zeigen, daß der vom Hefeinfus nicht spaltbare Milchzucker durch Emulsin angegriffen wurde.

Wir finden hier also ganz ähnliche streng spezifische Bindungsverhältnisse wie bei den Hämolysinen etc. Man muß sich daher die einfachen Fermente, wie z. B. das Labferment, mit einer spezifischen haptophoren und einer vielleicht allgemeiner wirkenden toxo- oder

Digitized by Google

zymophoren Gruppe, ähnlich wie die Toxine, versehen vorstellen. Andere Fermente, wie die Enterokynase, sind den Ambozeptoren ähnlich gebaut; sie haben zwei haptophore Gruppen, wirken nicht für sich, sondern erst durch Verbindung mit einem zweiten kompletierenden Ferment. Und wie die Wirkung der Alkaloide von denen der Bakteriengifte sich nur durch die Art der Bindung unterscheidet, so auch bei den Fermenten. Ist die zymophore Gruppe erst einmal an das zu fermentierende Substrat gebunden, so wirkt sie als einfach katalysierende Substanz, wie die verdünnten Säuren. Die spezifisch fermentative Kraft wäre dann an die haptophore, die auf die verschiedensten Körper katalytisch wirkende an die zymophore Gruppe des Fermentes gebunden. Wenn OPPENHEIMER diese Vergleiche zieht und unter Berücksichtigung der BREDIG'schen Arbeit die Wirkung zweier verschiedener Gruppen in den organischen Fermenten und ihre Spezifizität im Anschluß an die FISCHER-EHRLICH'schen Anschauungen zu erklären versucht, so verhehlt er sich andererseits nicht, daß der allgemeinen Anwendung der Theorie auf alle Fermente große Schwierigkeiten im Wege stehen. Wenn man auch gegen Labferment Antikörper erzeugt hat, so sind doch alle Versuche, Antipepsin und Antidiastasen zu finden, bis jetzt resultatlos verlaufen. Auch läßt sich schlecht vorstellen, daß die sehr einfach gebauten Fermentsubstrate, wie das Amygdalin, der Rohrzucker, spezifisch haptophore Gruppen für das Hefeferment besitzen sollen. Es bedarf also weiterer Arbeit, um die Beziehungen zwischen Fermenten und Cytotoxinen bezw. Toxinen klarzulegen. Erwähnung verdient auch die Mitteilung von SCHWARZ. Er fand, daß Aldehydeiweißverbindungen gegen Trypsin resistent sind und erklärt das damit, daß das Trypsin an derselben Stelle des Eiweißmoleküls angreift, an der die Aldehydgruppe eintritt.

Vor einer zu voreiligen Identifizierung der Fermentprozesse mit den Toxinwirkungen warnt auch JACOBY. Die Widerstandsfähigkeit der Toxine und Antitoxine gegenüber den verschiedensten Einflüssen ist im allgemeinen viel größer als die der wirklichen Fermente. „Fermente sind Stoffe, deren Wirkungsart nur insofern gut bekannt ist, als sie einigermaßen vergleichbar den Wirkungen chemischer Katalysatoren chemische Umsetzungen beeinflussen, ohne selbst im engeren Sinne des Wortes an der Reaktion teilzunehmen. Toxine sind Stoffe, die allem Anschein nach im Organismus gebunden werden, deren Wirkung im Tierkörper im übrigen noch der genauesten Analyse bedarf.“ Dagegen ist aber einzuwenden, wie OPPENHEIMER schon betont, daß bei den Fermenten nicht nur kata-

Digitized by Google

lytische Wirkungen in Frage kommen und daß auch die Fermente eine allmähliche Umwandlung bei ihrer Wirkung erfahren, ja daß auch Bindungen der Fermente, z. B. der Enterokynase an das Fibrin, vorkommen.

Die Ansicht, daß die bakterientötenden Körper (also die baktericiden Stoffe) der normalen Sera im Blut und in den Gewebeflüssigkeiten gelöste Stoffe seien, wurde schon vor langer Zeit von EMMERICH ausgesprochen. NENCKI und später R. PFEIFFER faßten zuerst diese Körper als Enzyme auf. Als dann EMMERICH und LOEW der Nachweis bakteriolytischer Körper in alten Bakterienkulturen gelang, eine Thatsache, auf die noch genauer eingegangen werden soll, glaubten sie auch die baktericide Wirkung normaler Sera auf solche primär entstandenen Enzyme zurückführen zu müssen. BUCHNER und BERESTNEW zeigten sodann, daß Choleravibrionen im aktiven Hühnerserum ebenso aufgelöst werden, wie in einem Choleraimmunserum. BUCHNER zog daraus den Schluß, daß im normalen Blut verdauende Kräfte wirksam sind und daß diese den hämolytischen Substanzen gleichgestellt werden müssen. Er proklamierte daher für alle Alexine des normalen Blutes, die er von den spezifischen Körpern der Immunsera streng getrennt wissen wollte, die proteolytische Fermentnatur. Er stützte sich dabei auf seine und anderer Untersuchungen über die Abstammung der Alexine von den Leukocyten. Daß aber die Leukocyten eiweißverdauende Fermente produzieren, ist durch zahlreiche Versuche und Beobachtungen sichergestellt.

In jüngster Zeit hat man besonders die in alten Bakterienkulturen und in aseptisch aufbewahrten Organen auftretenden Autolysine studiert. Die bakteriolytischen Enzyme wurden zuerst von EMMERICH und LOEW in Pyocyaneuskulturen nachgewiesen. Die Thatsache, daß in alten Kulturen Degenerationsformen auftreten und die Bakterien allmählich absterben, war längst bekannt. Man führte diese Erscheinungen auf Mangel an Nährsubstanzen zurück. EMMERICH und LOEW zeigten, daß hier bakterienlösende Enzyme eine Rolle spielen. Sie konnten ganz ähnlich wie in baktericiden Sera agglutinierende Vorgänge und völlige Auflösung der Bakterienleiber beobachten. Sie erklären das damit, daß die Enzyme einmal nur den Inhalt der Bakterienzellen angreifen, aber die Hülle nicht auflösen können, in anderen Fällen aber auch diese zum Schwinden bringen. Die aus den Pyocyaneuskulturen gewonnenen Enzyme nennen sie Pyocyanase und schlagen für die bakteriolytischen Fermente im ganzen den Namen Nucleasen vor, weil sie im stande sind, die Nucleoproteide des Bakterien-

Digitized by Google

plasmas zu lösen. Die Pyocyanasen lösen aber nicht nur Pyocyaneusbacillen (konforme Enzyme), sondern auch Milzbrandbacillen, Typhusbacillen, Cholerabacillen, Diphtheriebacillen etc. (heteroforme Enzyme).

EMMERICH und LOEW glaubten nun, daß sowohl die Wirkung der Immunsera wie auch der normalen baktericiden Sera auf dem Gehalt an ähnlichen proteolytischen Enzymen beruhe und daß man durch gleichzeitige Einspritzung solcher baktericider Enzyme mit lebenden Bakterienkulturen die Infektion müsse verhüten können. Das gelang ihnen auch bei der Pyocyanase und dem Milzbrandbacillus. Ihre Versuche, durch Pyocyanase auch Tiere zu immunisieren, schlugen allerdings fehl. Doch erreichten sie positive Resultate, als sie die Pyocyanase mit Organeiweiß zusammen, als sog. Pyocyaneus-Immunproteidin injizierten. EMMERICH und LOEW stellten sich vor, daß die Immunisierung eines Tieres dadurch zu stande kommt, daß sich das proteolytische Enzym mit dem von den Leukocyten stammenden Immunprotein zu einem spezifischen Immunproteidin verbindet, welches im Gegensatz zu den leicht zerstörbaren freien Nucleasen länger im Tierkörper erhalten bleibt und sowohl eine fermentative Wirkung gegen die Toxine wie auch gegen lebende Bacillen besitzt. Die Autoren halten also an der alten Anschauung, daß die Immunkörper nichts anderes wie umgewandelte Bakterienprodukte seien, fest. Diese Anschauung ist bereits früher ausführlich widerlegt. Von Interesse wäre nur die Beobachtung, daß durch die Selbstverdauung der Bakterien die spezifischen Stoffe, welche Antitoxine und baktericide Körper erzeugen, nicht zerstört werden. Zu ihrer Sicherstellung bedürfte es aber noch ausgedehnterer Untersuchungen. Es wäre dann jedenfalls die Wirkung der Nucleasen im Sinne EHRLICH's ganz leicht zu erklären, da sie auch die immunisierenden Substanzen enthalten. Andererseits giebt die EMMERICH'sche Theorie keinen Aufschluß über das Zustandekommen der spezifischen Wirkung der Immunkörper, da seine Nucleasen ja auf alle möglichen Bakterien einwirken sollen. Ja CONRADI hat gefunden, daß die bei der Autolyse verschiedenster Organe auftretenden Produkte baktericid wirken. Freilich leugnet EMMERICH, daß die beiden Produkte miteinander verglichen werden können. Die von CONRADI gewonnenen baktericiden Körper unterscheiden sich durch ihre Reaktionen wesentlich von den Nukleasen. Bei der Autolyse tierischer Organe entstehen keine nukleinlösenden Enzyme, sondern nur trypsinartig wirkende Körper.

Gegenüber den von DIETRICH und KLIMEFF vorgebrachten Einwürfen halten EMMERICH und seine Mitarbeiter an der Enzymnatur der Nukleasen und an der spezifischen Wirkung dieser Nukle-

Digitized by Google

asen als Immunkörper fest. Die auffällige Thatsache, daß die Pyocyanase auch auf alle möglichen anderen Bakterien wirkt, stellen sie als eine Ausnahme hin. „In der Regel bildet eine Bakterienart nur ein homöoformes bakteriolytisches Enzym, welches ausschließlich die es erzeugende Art zu vernichten vermag.“ Dafür haben aber die Verfasser noch so wenig Beweise geliefert.

Doch verdient die Frage, wie diese Autolyse bei den absterbenden Bakterien und Geweben zustande kommt, großes Interesse. Wenn es sich dort auch um die Wirkung zweier Körper handelt wie bei den Cytotoxinen, so fragt man sich, warum diese Stoffe nicht früher sich vereinigten, an welche Bestandteile der Zelle die einen, an welche die anderen geknüpft sind, ob durch Austritt bestimmter Stoffe aus der sterbenden Zelle haptophore Gruppen für das Ineinandergreifen von Ambozeptor und Komplement frei werden etc. Wenn die Aldehydgruppe in den Aldehydeiweißsubstanzen die Einwirkung des Trypsins hindert, so müßte man durch Entfernung der Aldehydgruppe die Fermentwirkung auslösen können. Beruht die von Jacoby beobachtete Autolyse der Leber bei der Phosphorvergiftung auf der Ausschaltung solcher hemmenden Körper, wodurch das von Salkowski entdeckte autolytische Ferment zu gesteigerter Wirkung kommt oder wird nur die Zuführung von Komplementen angeregt (Fetteinwanderung in die Leberzellen) oder werden neue passende haptophore Gruppen im Zellinnern gebildet? Denn die Zelle ist ja ihrerseits aus zahllosen fermentartigen kolloiden Körpern zusammengesetzt, die nach Hofmeister nur durch die Gegenwart trennender Wände vor der gegenseitigen Einwirkung und Zerstörung geschützt werden. Die auf Hermann's, Pflüger's, Ehrlich's Anschauungen aufgebaute Biogentheorie (Verworn, Allgem. Physiol.) wird freilich das Freiwerden derartiger Fermente auf einfachen Zerfall des Biogenmoleküls zurückführen, doch können auch hier neue fermentartig wirkende Verbindungen entstehen.

Erwähnt seien noch die Arbeiten von Petry, Jacoby, Hedin und Rowland über proteolytische Enzyme im Carcinomgewebe, in der Lunge, Milz, Leber, Niere, Lymphdrüsen. Hedin und Rowland wiesen nach, daß diese Enzyme ihre stärkste Wirkung in sauren Lösungen entfalten. Harden und Rowland berichten über Autofermentation und Verflüssigung von Hefezellen, betonen aber, daß die Zellmembranen während des ganzen Prozesses erhalten bleiben, also nur das Innere einer Verflüssigung unterliegt.

Einen neuen Weg, die wirksamen Bestandteile der Zellen und Bakterien, insbesondere die immunisierenden Substanzen zu gewinnen, schlugen Macfadyen und Rowland ein. Sie versuchten

Digitized by Google

nach dem Vorgang von BUCHNER und HAHN durch Zertrümmerung der Zellen die intracellulären Säfte in flüssiger Form zu sammeln. Um aber dabei die durch die Erhitzung beim Reiben entstehenden chemischen Umsetzungen ganz zu vermeiden, ließen sie die Bakterienmassen in flüssiger Luft gefrieren und zertrümmerten sie bei einer Temperatur von — 180—190°. Die Autoren sind noch damit beschäftigt, die mit der neuen Methode gewonnenen Resultate mit den bei der einfachen Methode des Zerreibens und Auspressens des Saftes erhaltenen zu vergleichen. Der nach der alten Methode gewonnene Saft erwies sich reich an immunisierenden Substanzen. Dieser Saft war durch Pressen mit Kieselguhr gewonnen worden. Die Hauptmenge der Eiweißkörper war dadurch zurückgehalten worden, aber auch ein Teil der immunisierenden Substanzen. Vielleicht gelingt es auf dem Wege der Filtration der nach der neuen Methode hergestellten Säfte die wirksamen und unwirksamen Bestandteile sowie die einzelnen, die Agglutinine, Lysine und Coaguline erzeugenden Substanzen zu trennen.

Für die roten Blutkörperchen hat BORDET nachzuweisen gesucht, daß die wirksame Substanz am Stroma haften muß, da er durch Injektion der von Hämoglobin befreiten Stromata Hämolysine erzeugte. Indes kam VON DUNGERN zu einem abweichenden Resultate, da er mit Stromata, die sehr sorgfältig ausgewaschen waren, keine Hämolysine erhielt. An dem Hämoglobin haftet diese Fähigkeit auch nicht. Er nimmt also an, daß für die Hämolysinbildung eine besondere bei den Trennungsversuchen von Hämoglobin und Stroma zerstörte spezifische Immunisierungssubstanz in Frage kommt. Diese wirksame Substanz muß gegen andere Einflüsse sehr widerstandsfähig sein, da METALNIKOFF auch durch Verfütterung von Blut positive Resultate erzielte. Im Gegensatz dazu sei erwähnt, daß durch Verfütterung von Milch keine coagulierenden Sera erzeugt werden können (HAMBURGER). Das Serum von künstlich ernährten Kindern zeigt daher keine Milchgerinnung erregenden Eigenschaften.

Die der Hämolysintheorie gemachten Einwände.

Während sich, wie oben gezeigt, die neue Theorie für die verschiedensten Gebiete der biologischen Forschung fruchtbar erwies, ist ihre Richtigkeit wiederholt ernstlich in Frage gestellt und von anerkannten Forschern auf das schärfste angegriffen worden. Daß uns die EHRLICH'sche Theorie nur eine grobe Vorstellung der bei der Immunisierung sich abspielenden komplizierten Vorgänge giebt, daß es Schwierigkeiten macht, sich die Verankerung eines Toxinmoleküls

Digitized by Google

an eine Zelle und die Sekretion spezifischer Substanzen unter dem einfachen Bilde chemischer Bindungen und Lösungen vorzustellen, wird allgemein zugegeben. Das setzt aber weder den Wert der Theorie herab, noch beweist es die Unrichtigkeit. Nur Thatsachen, die mit den Hauptforderungen der EHRLICH'schen Theorie im Widerspruch stehen, könnten sie erschüttern. Solche angeblich widersprechenden Experimente sind nun von verschiedenster Seite ausgeführt und als Gegenbeweis gegen die Theorie verwertet worden.

Die Anwesenheit zweier Körper bei der hämolytischen Wirkung normaler Sera bestritten.

EHRLICH's strenge Forderung, daß bei der Wirkung der Hämolysine stets zwei Körper zusammenwirken, ist erst in neuerer Zeit wieder von GRUBER bestritten worden. GRUBER und auch BUCHNER vertreten die Anschauung, daß in den normalen Sera die hämolytische bezw. baktericide Kraft auch ohne Mitwirkung eines Ambozeptors zur Wirkung kommt, d. h. daß die Alexine (Komplemente) sich direkt mit den Blutkörperchen bezw. Bakterien verbinden.

BUCHNER wiederholte die Versuche von EHRLICH, durch Zufügen frischen Serums anderer Tierarten die hämolytische Fähigkeit eines inaktivierten normalen Serums wieder herzustellen, womit nach EHRLICH die Existenz von Ambozeptoren im Normalserum bewiesen war. Thatsächlich konnte BUCHNER, wenn auch bei weitem nicht in allen Fällen, solche passende Kombinationen finden. Hat man solch frisches aktivierendes Serum gefunden, so muß man bei steigendem Zusatz von inaktiviertem, normalem, hämolytischem Serum zu einem Grenzwert kommen, wo durch die Ambozeptoren des inaktiven hämolytischen Normalserums alle in einer gegebenen Menge von aktivierendem frischen Serum vorhandenen Komplemente sämtlich verbraucht sind, wo also ein weiterer Zusatz von inaktiviertem hämolytischen Normalserum den Effekt nicht mehr steigern kann. Einen solchen Grenzwert konnte nun BUCHNER nie finden, vielmehr stieg mit steigendem Serumzusatz auch die hämolytische Kraft. Daher bezeichnet BUCHNER diese Substanzen nicht als Zwischenkörper, wie EHRLICH, weil sie seiner Meinung nach nicht in demselben Sinne wie die Immunkörper im künstlichen hämolytischen Serum wirken, sondern nur einen die Wirkung der Alexine begünstigenden Faktor darstellen. Aber die Alexine können auch ohne solche Hilfskörper direkt auf die roten Blutkörperchen, Bakterien etc. einwirken. Dabei machte BUCHNER auch die Beobachtung, daß durch längeres Erhitzen der Sera die Wirkung dieser Hilfskörper erhöht wird.

Digitized by Google

Indes sind die BUCHNER'schen Versuche nicht entscheidend, da nach den mit inaktiviertem und frischem Hundeserum vorgenommenen Probeversuchen die Zahl der Komplemente im frischen Serum recht groß, die Zahl der die Hämolyse herbeiführenden Ambozeptoren sehr klein zu sein scheint. Das letztere trifft in gleicher Weise für das inaktivierte Rinderblut zu.

Ferner hat SACHS versucht, für diejenigen inaktivierten hämolytischen Normalsera, für welche BUCHNER kein passendes komplementhaltiges anderes Serum finden konnte, das Vorhandensein von Ambozeptoren und Komplement durch die Kältetrennungsmethode nachzuweisen. Das gelang ihm auch glatt in 2 Fällen.

Normales Hammelserum löst Meerschweinchenblut.

Es wurde nun aktives Hammelserum mit Meerschweinchenblutkörperchen bei 0° gehalten, dann abcentrifugiert, die Flüssigkeit geteilt, der einen Hälfte native Meerschweinchenblutkörperchen, der anderen solche mit inaktivem Hammelserum behandelt zugesetzt. Die ersten wurden nur wenig, die letzteren sehr stark gelöst. Es waren also dem Serum durch die zuerst zugesetzten roten Blutkörperchen Immunkörper entzogen worden, während die Komplemente erhalten waren. Mithin bestand der hämolytische Körper des Normalserums aus 2 Teilen, dem Ambozeptor und dem Komplement.

In einem 3. Falle (normales Hundeserum) gelang ein ähnlich angestellter Versuch nicht. Die mit inaktiviertem Hundeblutserum behandelten roten Blutkörperchen lösten sich nämlich ebenso schwach wie die nativen. Durch genaueres Studium fand SACHS, daß durch die Inaktivierung bei 60° die Ambozeptoren des Hundeserums die Fähigkeit verlieren, durch frisches Serum kompletiert zu werden. Ob dabei die beim Erwärmen entstehenden Komplementoide sich so fest mit dem Ambozeptor verbinden, daß jetzt die neuen Komplemente nicht an den Ambozeptor herantreten können, oder ob die Ambozeptoren in ihrer komplementophilen bezw. cytophilen Gruppe geschädigt werden, läßt SACHS dahingestellt. Erhitzte er nun Hundeserum nur auf 50° oder höchstens 55°, so blieben die Ambozeptoren reaktionsfähig und jetzt gelang es sehr leicht, durch Zusatz von frischem Hundeserum, dessen Ambozeptoren durch Vorbehandlung mit roten Blutkörperchen größtenteils entfernt waren, durch vorsichtig erwärmtes Serum zu reaktivieren.

Für die Bakteriolysine der Normalsera haben MOXTER, NEISSER und WECHSBERG die komplexe Natur nachgewiesen, und für das Spermatoxin des normalen Kaninchenserums konnte SACHS die Zusammensetzung aus Ambozeptor-Komplement durch geeignete Versuche klarlegen.

Digitized by Google

GRUBER wandte die Kältemischungsmethode von EHRLICH und MORGENROTH für gewisse normale hämolytische Sera an und versuchte dadurch den Ambozeptor zu isolieren.

Er mischte z. B. Hundeserum mit Kaninchenblut und zentrifugierte dann die Blutkörperchen ab. Hatten sich diese wirklich mit dem Ambozeptor beladen, so durfte das zurückbleibende Serum keine Blutkörperchen mehr lösen. Das geschah aber doch und so zieht GRUBER den Schluß, daß diese Sera gar keine Ambozeptoren (oder Präparatoren, wie er sie nennt) enthält, sondern daß sich die Alexine (Komplemente) direkt mit den roten Blutkörperchen verbinden. Daß dies eine falsche Deutung ist, hat EHRLICH schon bewiesen. EHRLICH selbst hatte ganz gleiche Beobachtungen viel früher gemacht und dieselbe durch die geringe Avidität des Ambozeptors zu den roten Blutkörperchen erklärt. Von den 3 von GRUBER angeführten Fällen, wo angeblich keine Präparatoren nachweisbar sind, gelang es SACHS in kürzester Zeit auf anderem Wege, nämlich durch Komplettierung des vorsichtig inaktivierten Serums mit anderen nicht präparatorenhaltigen Sera den Beweis für die Anwesenheit von Ambozeptoren zu bringen.

Um festzustellen, ob ein Serum, welches an und für sich nicht baktericid wirkt, doch bestimmte Ambozeptorengruppen enthält, haben BORDET und GENGOU folgendes Experiment vorgeschlagen.

Man erwärmt das zu untersuchende Serum auf 50°, mischt es mit frischem hämolytischem Serum und setzt verschiedene Bakterienarten zu. Nach längerem Kontakt zentrifugiert man die Bakterien ab und setzt nun dem Serum die bestimmten roten Blutkörperchen zu. Wenn diese jetzt nicht gelöst werden, so ist das ein Beweis, daß die zugesetzten Bakterien in dem erhitzten Serum eine passende Ambozeptorengruppe gefunden haben, mit deren Hilfe sie die Komplemente des hämolytischen Serums an sich gerissen haben. Indessen beweist das Eintreten der Lösung keineswegs, wie BORDET und GENGOU annehmen, das Fehlen eines Ambozeptors im erwärmten Serum, denn neben den für die baktericiden Ambozeptoren passenden Komplemente können auch noch solche nur für die hämolytischen Ambozeptoren passenden im hämolytischen Serum vorhanden gewesen sein.

Die Vielheit der Alexine bestritten.

Prinzipiell wichtiger ist der Streit um die Vielheit oder Einheit der Alexine. BUCHNER, BORDET, GRUBER vertreten den letzteren Standpunkt.

Digitized by Google

Buchner's Schüler Wilde versetzte normale Sera, die sowohl baktericid wie hämolytisch wirkten, mit großen Mengen abgetöteter Bakterienkulturen. Nach genügend langem Kontakt centrifugierte er ab und prüfte nun das wiedergewonnene klare Serum auf sein hämolytisches Vermögen. Dasselbe war verschwunden. Daraus schließt Wilde, daß in den normalen Sera nur eine Art von Alexinen existiert, die schon durch Bakterien allein völlig absorbiert werden kann.

Die Beweiskraft dieser Versuche wird aber von Ehrlich und Sachs nicht anerkannt. Sie weisen darauf hin, daß es sich in diesen Fällen gar nicht um spezifisch chemische Bindungen der Komplemente, sondern nur um eine mechanische Ausfüllung durch die gewählten großen Bakterienmengen zu handeln braucht. Sie konnten ihrerseits in Bestätigung der v. Dungern'schen Experimente zeigen, daß man mit größeren Quantitäten organisierten Materials (tierische Zellen, Staphylokokkenkulturen) die Komplemente eines Serums ziemlich stark ausfällen kann. Bei Anwendung von Hefepulver gelang es schon mit kleinen Mengen, ein Serum seiner Komplemente ganz zu berauben.

Um solche mechanischen Ausfällungen auszuschließen, muß man mit roten Blutkörperchen arbeiten, die mit Ambozeptoren gesättigt sind. Setzt man dieselben einem frischen komplementhaltigen Serum zu, so zeigt die eintretende Lösung der Blutkörperchen auch die zwischen Ambozeptoren und Komplement stattgehabte chemische Bindung an. Setzt man nun gerade so viel frisches Serum zu, daß alle mit Ambozeptoren beladenen roten Blutkörperchen gelöst werden, so waren auch alle für die Hämolysin-Ambozeptoren passenden Komplemente absorbiert. Wenn das Serum daneben noch andere Komplemente enthält, so müßte man sie jetzt durch Zufügen von Bakterien, die ebenfalls mit wirksamen Ambozeptoren beladen waren, nachweisen können. Solche Versuche hat Bordet angestellt und gefunden, daß eine Lösung der Bakterien nicht mehr eintritt. Daraus schließt er mit Recht, daß bereits durch den Zusatz von sensibilisierten Blutkörperchen alle Komplemente absorbiert sind. Und da er auf dem umgekehrten Wege, durch vorangehenden Zusatz von Bakterien das Serum für sensibilisierte rote Blutkörperchen unwirksam machen konnte, so folgert er weiter daraus, daß das Serum nur eine Art von Komplement enthält, welches sowohl auf die sensibilisierten roten Blutkörperchen wie auch auf die sensibilisierten Bakterien einwirkt.

Dagegen glaubt Ehrlich, daß dennoch in dem Serum ein Gemisch von Komplementen vorhanden gewesen sein kann. Nimmt

Digitized by Google

man nämlich mit EHRLICH an, daß jeder Ambozeptor nur eine haptophore, aber zahlreiche komplementophile Gruppen enthält, so ist es sehr wohl denkbar, daß der durch seine einheitlich gebaute haptophore Gruppe auf die roten Blutkörperchen spezifisch wirkende Hämolysin-Ambozeptor nicht nur eine Art von Komplement, sondern verschiedene, ja in vielen Fällen alle Arten von Komplementen eines Serums an sich fesselt. EHRLICH schematisiert neuerdings, wie ich einer persönlichen Mitteilung verdanke, den Ambozeptor ungefähr in der Form eines pfeilartigen Körpers, dessen Spitze die spezifische haptophore Gruppe darstellt, dessen Federnbüschel zahlreichen seitlich ansitzenden komplementophilen Gruppen entspricht. Diese verschiedenen komplementophilen Gruppen werden nicht gleichmäßig mit Komplementen gesättigt. Nehmen wir an, daß der freie Ambozeptor gar kein besonderes Bestreben zeigt, sich mit Komplementen zu verbinden. Sobald die haptophore Gruppe des Ambozeptors an die Zelle (rotes Blutkörperchen, Bakterien etc.) eingreift, tritt in dem vielseitigen Komplex komplementophiler Gruppen eine Spannungsänderung ein und eine oder einzelne Gruppen derselben erhalten eine erhöhte Avidität zu bestimmten Komplementen des Serums, so daß diese nun an den Ambozeptor gefesselt werden, während andere Komplemente im Serum zurückbleiben. Indem aber die mit stärkster Avidität begabte komplementophile Gruppe mit Komplement besetzt wird, tritt natürlich eine neue Spannungsänderung ein und dadurch können nun auch die übrigen komplementophilen Gruppen für die Besetzung mit Komplementen zugänglich gemacht werden. Ist der Ambozeptor sehr reich an verschiedenen komplementophilen Gruppen, das Serum relativ arm an verschiedenen Arten von Komplementen, so ist es leicht verständlich, daß durch Zusatz dieser einen Ambozeptorenart, z. B. einer hämolytischen, dennoch alle Komplemente des Serums abgesättigt werden. Es ist ferner sehr wohl denkbar, daß verschiedene Ambozeptoren (hämolytische, bakteriolytische etc.) in vielen komplementophilen Gruppen ähnlich, in anderen aber verschieden gebaut sind, so daß jeder von ihnen imstande ist, aus einem bestimmten komplementhaltigen Serum fast sämtliche Komplemente zu entfernen. Aber für jeden Ambozeptor ist es ein verschiedenes Komplement, welches am stärksten wirkt, die eigentliche fermentartige Wirkung ausübt. Dieses wirksame Komplement wird von EHRLICH als dominantes Komplement bezeichnet. Es ist anzunehmen, daß bei der Verkettung von Ambozeptor und Zelle in erster Linie diejenige komplementophile Gruppe aufnahmefähig gemacht wird, welche das wirksame, das dominante Komplement an sich reißt, aber es ist nicht

Digitized by Google

ausgeschlossen, daß zunächst ein unwirksames oder schwach wirkendes Komplement an den Ambozeptor herantritt, um nun die für das dominante Komplement bestimmte komplementophile Gruppe aufnahmefähig zu machen.

Man kann sich diese Vorgänge folgendermaßen darstellen:

Das auf seinen Komplementgehalt zu prüfende Serum enthält die Komplemente α, δ, γ, $\varkappa$, λ, μ, ν, von denen α die stärkste Wirkung auf bestimmte rote Blutkörperchen, λ auf bestimmte Bakterien ausübt.

1) Zusatz von roten Blutkörperchen, die mit Ambozeptoren H beladen sind.

Der Hämolysin-Ambozeptor H hat eine spezifische haptophore Gruppe h und die komplementophilen Gruppen a, d, g, l, m, n. Bei der Verankerung an die roten Blutkörperchen wird a aufnahmefähig. Bei Zusatz der beladenen roten Blutkörperchen zum Serum werden die α-Komplemente an a gebunden. Dadurch wird d aufnahmefähig und verbindet sich mit δ u. s. f., bis alle Komplemente außer $\varkappa$ gebunden sind.

2) Zusatz von Bakterien, die mit Ambozeptoren B beladen sind.

Der Bakteriolysin-Ambozeptor B besitzt eine spezifisch haptophore Gruppe β und die komplementophilen Gruppen a, d, g, k, l, m. Bei der Verankerung der Ambozeptoren an die Bakterien wird die komplementophile Gruppe l aufnahmefähig gemacht. Bei Zusatz der mit den Ambozeptoren beladenen Bakterien zum Serum werden die wirksamen Komplemente λ an l gebunden. Dadurch wird a aufnahmefähig und verbindet sich mit α u. s. f., bis alle Komplemente außer ν gebunden sind.

Es ist dann im ersten Serumgemisch nur die Komplementgruppe $\varkappa$, im zweiten nur die Gruppe ν übrig geblieben. Da diese für den jedesmaligen anderen Ambozeptor nicht das dominante Komplement darstellen, so erscheint das Serum nach Absättigung mit einer Ambozeptorenart völlig unwirksam für eine zweite. Trotzdem enthält das Serum eine Vielheit von Komplementen.

Diese Annahme von der Vielheit der Komplemente im Serum haben Ehrlich und Sachs durch neue Experimente zu beweisen gesucht. Sie untersuchten 5 verschiedene Immunkörper, die alle durch normales Ziegenserum kompletierungsfähig waren. Durch bestimmte Beeinflussung des Ziegenserums (Verdauung durch Papaiin, Zusatz von Soda, $^1/_2$stündiges Erhitzen) gelang es ihnen, die wirksamen Komplemente für einige der Immunkörper zu zerstören, während diejenigen für die übrigen noch erhalten waren. Hiergegen war aber der Einwand gestattet, daß die Komplemente doch alle gleich gebaut sind, indem sie mit einer haptophoren oder mit mehreren zymotoxischen Gruppen ausgestattet sind und daß durch die genannte Einwirkung gerade die wirksame zymotoxische Gruppe zerstört sei. Deshalb stellten Ehrlich und Sachs ausgedehnte Ab-

Digitized by Google

sorptionsversuche im Sinne der BORDET'schen Experimente an. Sie schüttelten Ziegenserum kurze Zeit mit Kaninchen- oder Meerschweinchenblutkörperchen, centrifugierten ab und prüften dann, für welchen der erwähnten 5 Immunkörper das Serum weniger wirksam geworden war, d. h. seine spezifischen Komplemente verloren hatte. Auf diesem Wege gelang es ihnen, verschiedene Komplementgruppen auf das schärfste von einander zu trennen.

Auf eine demnächst erscheinende Arbeit von WENDELSTADT, der ebenfalls durch Eingriffe thermischer und chemischer Art verschiedene Komplemente im Ziegenserum nachweisen konnte, macht EHRLICH noch aufmerksam. Desgleichen konnte WECHSBERG bei dem normalen aktivem Ziegenserum, welches Meerschweinchenblutkörperchen löst und den Vibrio Nordhafen tötet, durch elektive Bindung nachweisen, daß durch Zufügen des einen der beiden Körper die Alexine für den anderen nicht absorbiert worden sind, also zwei getrennte Alexine existieren müssen.

Durch alle diese Versuche ist endgiltig der Beweis für die Vielheit der Komplemente in normalen Sera erbracht.

Verschiedenheit der im normalen hämolytischen Serum und im Immunserum vorhandenen Hilfskörper (Zwischenkörper, Ambozeptoren).

GRUBER unterstützt auch den von BUCHNER erhobenen Einwand, daß die in normalen Blutsera vorhandenen baktericiden und hämolytischen Körper ganz andere Ambozeptoren besitzen, wenn solche überhaupt in Aktion treten, wie die in den Immunsera wirksamen Antikörper. Da EHRLICH aber die völlige Uebereinstimmung derselben nie behauptet hat, so ist schon damit der Einwurf entkräftet. GRUBER stützt seine Beweisführung auf folgende Thatsachen: Aktives normales Kaninchenserum löst Meerschweinchenblutkörperchen auf. Inaktiviert man es, so läßt es sich durch Zusatz von aktivem normalem Meerschweinchenserum gegenüber Meerschweinchenblutkörperchen nicht wieder aktivieren. Inaktiviert man dagegen das Serum von Kaninchen, die mit Meerschweinchenblut behandelt worden sind, versetzt man es mit frischem Meerschweinchenserum und trägt man in dieses Gemisch Meerschweinchenblutkörperchen ein, so werden diese gelöst. Aus diesen und ähnlichen Beispielen schließt GRUBER: Niemals scheint der Präparator (Ambozeptor) der Normalsera die Erythrocyten einer anderen Spezies für ihr eigenes Serum empfindlich zu machen, während die spezifischen Präparatoren (Ambozeptoren der Immunsera) regelmäßig die Erythrocyten in ihrem

Digitized by Google

eigenen Serum löslich machen. Auch dieser Beweis hält den Erfahrungen EHRLICH's gegenüber nicht stand, da derselbe von diesen beiden von GRUBER aufgestellten Regeln Ausnahmen gesehen hat.

BORDET's Auffassung von der Wirkung der Immunkörper. La substance sensibilitrice.

Eine ganz andere Auffassung als EHRLICH hat BORDET über die Natur und Bedeutung der Ambozeptoren. Er selbst hatte die Existenz dieser thermostabilen Körper zuerst nachgewiesen, glaubte aber nicht, daß sie wie ein chemisches Bindeglied die Komplemente an die Bakterien, bezw. roten Blutkörperchen verankern, sondern er stellte sich vor, daß diese Elemente durch Verbindung mit den Immunkörpern so verändert, sensibilisiert würden, daß nun das einheitlich aufgefaßte Alexin (d. h. die Komplemente) seine Wirkung entfalten könne. Er nennt daher die spezifischen Immunkörper, EHRLICH's Ambozeptoren, Substance sensibilitrice, die Komplemente Alexine. BORDET wendet das Beispiel von dem Sicherheitsschlüssel an (Substance sensibilitrice), der in das Sicherheitsschloß eingeführt, nun erst die endgiltige Erschließung durch einen zweiten Schlüssel (Alexine) gestattet. Es würde sich mehr um eine Art Beizung handeln, welche die Aufnahme der Alexine ermöglicht, als um eine spezifische Bindung zwischen Substance sensibilitrice und Alexin, wie es EHRLICH will.

EHRLICH wendet gegen die BORDET'sche Auffassung in seinem Hamburger Vortrag ein, daß auch die abgetöteten roten Blutkörperchen durch die Immunkörper der Wirkung der Komplemente zugänglich gemacht würden. Hier kann doch von einer Sensibilisierung der toten Substanz in dem Sinne, daß erst durch sie haptophore Gruppen für die Alexine geschaffen würden, keine Rede sein. Auch kann man die Thatsache, daß z. B. der vom Hammel gewonnene Milzbrandimmunkörper den Milzbrandbacillus gerade gegen die Hammelalexine, der vom Kaninchen gewonnene gerade gegen die Kaninchenalexine etc. besonders empfindlich macht, nicht mit der BORDET-schen Theorie, wohl aber mit der EHRLICH'schen Theorie spezifischer Bindung von Ambozeptor und Komplement erklären, weil die im Blut kreisenden Komplemente auf die im Tierkörper derselben Spezies erzeugten Immunkörper am besten passen werden. Auch die Wirkung der Antiimmunkörper läßt sich viel leichter unter dem EHRLICH'schen Bilde streng lokalisierter chemischer Bindungsvorgänge vorstellen als nach der unbestimmten Auffassung einer Sensibilisierung.

BORDET hat demgegenüber versucht, seine theoretischen Auffassungen durch Experimente zu beweisen.

Digitized by Google

Er stellte sich durch Behandlung von Meerschweinchen mit Kaninchenblut ein Kaninchenblut lösendes Serum her. Wenn er dasselbe inaktivierte, so konnte er es sowohl durch frisches Meerschweinchenserum wie durch Kaninchenserum reaktivieren. Indem er nun das Serum der immunisierten Meerschweinchen Kaninchen injizierte, gewann er ein Serum, welches in geringen Mengen einen Antiimmunkörper, hauptsächlich aber Antikomplemente enthielt. Dieses antikomplementhaltige Serum wirkte nur gegen die Komplemente des frischen Meerschweinchenserums, nicht gegen diejenigen des Kaninchenserums. Wenn wirklich nach EHRLICH bestimmte im chemischen Sinne verlaufende Bindungen zwischen dem Immunkörper des Kaninchenblut lösenden Serums mit den Komplementen sowohl des Meerschweinchen- wie des Kaninchenserums eintreten, so müßte das Antikomplement auch gegen beide Komplemente, nicht nur gegen die Meerschweinchenkomplemente wirken.

Diese Schlußfolgerung ist aber, wie EHRLICH zeigte, nur dann richtig, wenn es sich in dem hämolytischen Serum nur um einen einzigen Immunkörper handelt, der sowohl durch Meerschweinchen- wie durch Kaninchenserumkomplemente kompletiert wird. Nimmt man aber an, daß zwei verschiedene Immunkörper existieren, von denen der eine zu den Komplementen des Meerschweinchenserums, der andere zu denen des Kaninchenserums Verwandschaft besitzt, so klärt sich der BORDET'sche Versuch im Sinne EHRLICH's sehr einfach auf. Die Meerschweinchen- und Kaninchenkomplemente besitzen, obwohl sie beide das hämolytische Serum aktivieren, doch verschiedene haptophore Gruppen. Deshalb ist eine isolierte Wirkung eines antikomplementhaltigen Serums leicht zu begreifen.

Für die Existenz mehrfacher Immunkörper in dem hämolytischen Serum bringen EHRLICH und MORGENROTH genügende Beweise, indem sie darauf hinweisen, daß für die gleiche Menge Blut bei reichlichem Zusatz von komplementhaltigem Meerschweinchen- bezw. Kaninchenserum eine viel größere Menge Immunkörper bei Kaninchenserumzusatz als bei Meerschweinchenserumzusatz zur völligen Lösung nötig ist.

Ein weiterer Versuch von BORDET, die EHRLICH'sche Anschauung gesetzmäßiger Bindungen von Ambozeptor und Komplement zu widerlegen, ist folgender.

Eine bestimmte Menge hämolytischen Serums löst eine bestimmte Menge roter Blutkörperchen auf. Setzt man nun zunächst nur die Hälfte der roten Blutkörperchenmenge dem Serum zu und wartet die Lösung derselben ab, so tritt, wenn man jetzt die zweite Hälfte der

Digitized by Google

Blutkörpermenge hinzufügt, keine Lösung mehr ein. Dieses Phänomen kann sich BORDET nur durch flächenhafte Absorption des Immunkörpers durch die roten Blutzellen erklären. Die Hälfte der Blutkörperchenmenge vermag ebensoviel Immunkörper zu absorbieren wie die Gesamtmenge. Nach EHRLICH ist die Deutung des Versuches eine ganz andere. Die roten Blutkörperchen besitzen eine große Zahl von Rezeptoren, von denen nur ein Teil besetzt zu sein braucht, um die Lösung herbeizuführen. Sind nun mehr Immunkörper da, als zur Lösung nötig sind, so werden diese dennoch von den übrigen Rezeptoren gebunden. Es kann daher eine bestimmte Menge roter Blutkörperchen das doppelte, dreifache, ja das hundertfache derjenigen Immunkörpermenge, die zu ihrer Lösung notwendig ist, binden und somit unwirksam machen.

Die EHRLICH'sche Auffassung des Immunkörpers als Ambozeptor könnte dann als bewiesen angesehen werden, wenn es gelänge, die isolierte Bindung von Immunkörper und Komplement im Serum sicher zu stellen. EHRLICH sagt ausdrücklich, daß das Zusammenkommen solcher Bindungen von den verschiedensten Umständen, insbesondere von Temperatureinflüssen abhängt. Es ist keineswegs ausgeschlossen, daß die Bindung zwischen Ambozeptor und Komplement erst dann erfolgt, wenn der Ambozeptor an das rote Blutkörperchen (Bakterienzelle etc.) bereits verankert ist.

GRUBER glaubt aber, daß unter keinen Umständen eine Bindung von Komplement und Ambozeptor im kreisenden Blute stattfände und sucht auch für die Fälle, wo man bisher eine solche Verbindung, d. h. die Existenz fertiger Lysine angenommen hatte, den Gegenbeweis zu führen.

Wenn man mit einem solchen fertigen Lysingemisch Blutkörperchen in der Kälte mischt, so müßte, da ja der Ambozeptor nach EHRLICH's Versuchen in der Kälte gebunden wird, auch das Komplement gebunden worden sein. Mischt man solche Blutkörperchen nun mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung und bringt sie später in die Wärme, so müßten sie sich, da sie ja mit beiden wirksamen Bestandteilen beladen sind, auflösen. Das geschieht aber nicht. Daraus schließt GRUBER, daß Ambozeptor und Komplement frei neben einander im Blute existieren.

Dagegen wendet EHRLICH ein, daß sehr wohl eine Bindung existiert haben kann, daß aber unter dem Einfluß der Kälte eine Dissoziation stattgefunden hat. Für die Möglichkeit solcher Dissoziationen in der Kälte führt er mehrere chemische Beispiele an.

GRUBER stützt sich ferner auf einen Versuch von BORDET, der

Digitized by Google

aus einer Mischung von Kaninchenblut lösendem Meerschweinchenserum und Hühnerblut lösendem Kaninchenserum, von denen das eine inaktiviert worden ist, sowohl durch Hühnerblut wie durch Kaninchenblut alle Komplemente entfernen kann, so daß nach Abzentrifugieren der zuerst zugesetzten Blutkörperchenart die später zugesetzte andere Blutkörperchenart intakt bleibt. Auch das spricht dafür, daß Komplemente und Ambozeptoren frei neben einander im Serum existieren.

Wenn diese Annahme auch nun in keiner Weise, wie bereits oben gesagt, den EHRLICH'schen Anschauungen widerspricht, so hatte doch GRUBER das Recht, für die Theorie der 2 haptophoren Gruppen am Ambozeptor einen strengeren Beweis, nämlich den der fertigen Lysine im Blute zu fordern. Diesen glauben NEISSER und WECHSBERG durch ihre Experimente über die Aviditätsverhältnisse zwischen Komplement, Ambozeptor und Zelle erbracht zu haben (s. p. 141).

Gegen diese Versuche wendet GRUBER ein, daß in den zugesetzten baktericiden Sera neben den Ambozeptoren noch Antikomplemente enthalten sind, welche die Wirkung der Komplemente, je reichlicher sie zugesetzt werden, schwächen und endlich gänzlich aufheben müssen. GRUBER sucht das durch einen Versuch zu beweisen, wo er Menschenblutkörperchen, die mit Ambozeptoren eines inaktivierten Serums eines mit Menschenblut behandelten Kaninchens beladen waren, in folgende Mischungen brachte:

Beladene Blutkörperchen + normales Kaninchenserum + inaktiviertes normales Kaninchenserum = hemmende Wirkung des letzteren auf die Hämolysine sehr gering.

Beladene Blutkörperchen + normales Kaninchenserum + Antidonauvibrio-Kaninchenserum = hemmende Wirkung des letzteren sehr stark.

Diese wird von GRUBER auf die in dem Antidonauvibrio-Kaninchenserum enthaltenen Antikomplemente zurückgeführt. WECHSBERG erklärt das viel einfacher im Sinne der EHRLICH'schen Theorie dadurch, daß die in dem Antidonauvibrioserum enthaltenen Ambozeptoren eine stärkere Avidität zu den Alexinen haben, als die an die roten Blutkörperchen geketteten Ambozeptoren des menschenblutlösenden Serums. Es entstehen freie Bakteriolysine, was ja bewiesen werden sollte.

Um auch das auszuschließen, hat GRUBER folgende Untersuchung angestellt.

Durch Einbringen einer abgetöteten gutgewaschenen Vibrio XI. Vegetation in ein mit Kochsalzlösung gemischtes Antivibrioserum suchte er die agglutinierende Substanz desselben völlig zu binden.

Digitized by Google

Dann filtrierte er das Gemisch, das nur noch sehr schwach auf neu eingebrachte Vibrionen wirkte, wiederholt durch kleine Kreidefilter. Dieses von seinen spezifischen Ambozeptoren nahezu befreite Serum hemmte die Wirkung des normalen Kaninchenserums (siehe obigen Versuch) ebenso stark wie das noch im Vollbesitze seiner Ambozeptoren befindliche.

Die beiden von GRUBER angeführten Versuche konnten indes bei sorgfältiger Nachprüfung durch WECHSBERG und LIPSTEIN nicht bestätigt werden. WECHSBERG sowohl wie SACHS konnten niemals eine hemmende Wirkung baktericider Immunsera auf hämolytische Vorgänge feststellen und LIPSTEIN zeigte durch exakte Versuche, daß man thatsächlich die ablenkende Kraft eines baktericiden Immunserums dadurch aufheben kann, daß man es vorher mit den betreffenden Bakterien absättigt und so den größten Teil der Ambozeptoren entfernt. Auch der von METSCHNIKOFF erhobene Einwurf, daß die ablenkende Wirkung auf normale Antikomplemente zurückzuführen sei, wird von LIPSTEIN eingehend widerlegt.

Damit ist bewiesen, daß unter gegebenen Umständen eine selbständige Verbindung von Komplement und Ambozeptor zustande kommen kann, also fertige Hämolysine gebildet werden, was durchaus gegen BORDET's Auffassung von der Sensibilisierung durch die Immunkörper spricht.

Einen auffälligen Versuch konnte MATTHES berichten. Er wies nach, daß mit Sublimat (HAYEM'sche Flüssigkeit) behandelte rote Blutkörperchen sehr schnell von Verdauungssäften aufgelöst werden. Er glaubte, dieses Phänomen auf eine Abtötung der roten Blutkörperchen durch das Sublimat beziehen zu müssen. Sättigte er rote Blutkörperchen mit Immunkörpern, so trat keine Lösung in Verdauungssäften auf. Mithin übte nach MATTHES der Immunkörper keine abtötende Rolle auf die Erythrocyten aus. Dagegen lösten sich die mit Sublimat behandelten Erythrocyten sehr leicht sowohl im hämolytischen wie auch im eigenen Serum. Deshalb glaubte MATTHES, daß in dem letzteren Falle das Sublimat wie ein Immunkörper gewirkt habe, so daß jetzt die Alexine des Blutserums zur Wirkung auf die roten Blutkörperchen kommen. Indes sind alle diese Ausführungen hinfällig, da SACHS zeigen konnte, daß es nur der Eiweißgehalt der zugesetzten Verdauungssäfte und Blutsera ist, der das Sublimat aus den fixierten Erythrocyten herausreißt und das Hämoglobin austreten läßt. Verdünnte Lösungen von Jodkalium haben den gleichen Effekt.

Digitized by Google

Versuche, die Alexinwirkung auf einfache osmotische Druckschwankungen zurückzuführen.

Während die genannten Autoren für die hämolytische und baktericide Wirkung normaler Sera die Anwesenheit mindestens eines fermentartigen Körpers, des Alexins annehmen, ist die Existenz solcher Alexine von der BAUMGARTEN'schen und A. FISCHER'schen Schule überhaupt geleugnet und die baktericide Wirkung auf osmotische Druckveränderungen infolge Wechsels der molekularen Spannungen in der Nährflüssigkeit einer-, den zu untersuchenden Sera andererseits zurückgeführt worden.

Ohne auf die einzelnen Arbeiten näher eingehen zu wollen, sei hier nur gesagt, daß die von FISCHER, BAUMGARTEN, JETTER, WALZ angeführten Versuche keine volle Erklärung für die bei der Hämolyse und Baktericidie beobachteten Phänomene gegeben haben und besonders die spezifische Wirkung der Antikörper in keiner Weise erklären konnten. HEGELER, KLIMOFF und v. LINGELSHEIM haben die Unhaltbarkeit der FISCHER-BAUMGARTEN'schen Theorie nachgewiesen. PETTERSSON hat nicht die Bakterien in das Immunserum übertragen, sondern das Immunserum auf die frisch besäten Gelatinekulturen (Reagenzröhrchen) aufgeschichtet. Durch Kontrollversuche mit gewöhnlichem Serum und Kochsalzlösung verschiedenster Konzentration ließ sich zeigen, daß in den erstgenannten Röhrchen eine deutliche in die Tiefe reichende entwickelungshemmende Wirkung eintrat, obwohl hier von gröberer Salzwirkung keine Rede sein kann, da sogar die Kochsalzreagenzgläser keine Hemmung des Bakterienwachstums in der Gelatine zeigten. Indes soll nicht geleugnet werden, daß die osmotischen Druckverhältnisse, der Reichtum an Salzen, der Grad der Alkalinität etc. eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen des Phänomens spielen. So hebt z. B. Säurezusatz bis zur deutlichen sauren Reaktion die Wirkung des aktiven baktericiden Kaninchenserums auf, während wir wissen, daß andere Fermentwirkungen, wie z. B. die des Pepsins, gerade bei saurer Reaktion gut vor sich gehen. In seiner jüngsten Arbeit kommt BAUMGARTEN noch einmal auf die Bedeutung der osmotischen Spannung für die Hämolysinwirkung zurück. Er giebt die Anwesenheit spezifisch wirkender Körper (Ambozeptoren, fixateurs, substance sensibilitrice) zu. Er identifiziert dieselben völlig mit den Agglutininen und führt den Nachweis, daß auch in den Fällen, wo anscheinend keine Agglutination der Hämolyse vorausgeht, dies doch der Fall ist, wenn man nur recht verdünnte Lösungen gebraucht.

Digitized by Google

Die spezifischen Agglutinine verändern nun die roten Blutkörperchen so, daß sie für die Wirkung anisotonischer Lösungen viel empfindlicher werden als sonst. Die Existenz besonderer Verdauungsfermente (Alexine) leugnet er. Trotzdem bleibt für BAUMGARTEN die Schwierigkeit bestehen, den Vorgang der Inaktivierung durch Erhitzen und die Wirkung der Antikomplemente zu erklären. Die beim Erhitzen oder bei der Mischung eines autoantikomplementhaltigen Serums mit einem hämolytischen Serum eintretenden Veränderungen des osmotischen Druckes sind für uns unmeßbar fein, so daß man ihnen die groben Wirkungen von Salzlösungen nicht gleichstellen darf. Ob ein Serum isotonisch oder anisotonisch ist, beurteilt BAUMGARTEN nach der Art der Auflösung der roten Blutkörperchen. Erfolgt diese bei mikroskopischer Beobachtung in gleicher Weise wie in anisotonischer Salzlösung, so war die Anisotonie des Serums an der Auflösung des Hämoglobins schuld. Eine wirkliche Verdauung des Stromas kommt ja bei der Hämolyse nicht zustande. Es sei aber daran erinnert, daß KROMPECHER durch Einspritzen von Froschblut in Kaninchen ein Serum erhielt, welches auch die Kerne der Froschblutkörperchen glatt zur Lösung brachte. Da müssen schon sehr große Differenzen in den osmotischen Spannungszuständen vorgelegen haben. Wenn in diesem Fall der Nachweis solcher Differenzen nicht gelingt, dann muß man doch an fermentative Wirkungen glauben. Vor allem aber erklärt die BAUMGARTEN'sche Theorie nicht die höchst auffälligen Unterschiede in der keimtötenden Wirkung eines anaërob und eines aërob gehaltenen Serumgemisches. Diese von EMMERICH und LOEW festgestellte Thatsache wurde von PAUL MÜLLER bestätigt. Anaërob gehaltenes für Pyocyaneuskulturen bakterieides Serum von Meerschweinchen wirkte sehr energisch, während aërob gehaltenes sehr unwirksam war. Daß sich die Wirkung der Anaërobie nur auf die Alexine bezog, geht daraus hervor, daß man bei durch Erhitzen inaktiviertem Serum durch Zusatz von normalem Serum bei Anaërobie wiederum energisch bakterientötende Wirkungen erhält.

In ähnlicher Weise wie BAUMGARTEN hat NOLF, der sich besonders auf die Arbeiten von HEDIN stützt, durch Experimente die rein osmotische Wirkung der Alexine zu beweisen versucht. Er vergleicht den Vorgang, der sich bei Einwirkung des Immunkörpers und des Komplements abspielt, im Sinne BORDET's mit der Beizung eines Gewebes, welches dadurch befähigt wird, eine Farbe, in diesem Falle das Komplement, leichter an sich zu reißen. Das in das Blutkörperchen abgelagerte Komplement wirkt nun wie ein Salz, wie

Digitized by Google

Ammoniumchlorid, indem durch Wasseraufnahme das Hämoglobin gelöst wird. Bei 0° verhält sich das Ammoniumchlorid ähnlich wie die Alexine, indem es in seiner Wirkung gehemmt ist. Aber es gelang NOLF nicht, durch irgend eine an sich unwirksame Salzlösung ein inaktives Serum zu reaktivieren. Und das ist die Hauptsache.

Abstammung der Cytotoxine. Metschnikoff's Phagocytentheorie.

Die letzte und wichtigste Frage ist die, wo stammen die Immunkörper und die Komplemente (d. h. Alexine) her? Diese Frage ist von METSCHNIKOFF in seinem Werk über die Immunität mit ganz besonderer Sorgfalt behandelt und seine Lektüre ist jedem, der die Schwierigkeiten der zu lösenden Aufgabe voll übersehen will, auf das dringendste zu empfehlen. Auch ich kann nichts Besseres thun, als auf diesem Gebiete den Ausführungen METSCHNIKOFF's zu folgen.

METSCHNIKOFF's Einteilung der Leukocyten; ihre Bedeutung. Makrophagen und Mikrophagen.

Zunächst beschäftigt sich METSCHNIKOFF mit der Herkunft der bei den Cytotoxinen (Hämolysinen, Spermatotoxinen, Nephrotoxinen etc.) zusammenwirkenden zwei Körper.

Nach der Injektion von Blutkörperchen, Spermatozoen etc. in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens findet stets ein rapider Zerfall der dort vorhandenen weißen Blutkörperchen statt (sog. Plasmolyse). Die eingeführten Zellen bleiben dabei unverändert, die Spermatozoen völlig beweglich. Dann erfolgt eine reichliche Einwanderung von Leukocyten, die sich mit den roten Blutkörperchen beladen und die sich noch bewegenden Spermatozoen in sich aufnehmen. Allmählich werden die roten Blutkörperchen und Spermatozoen innerhalb der Leukocyten verdaut. Diese Verdauung wird durch ein in den Leukocyten befindliches zellenlösendes Ferment, welches METSCHNIKOFF „Cytase" nennt, bewirkt. Die in Aktion tretenden Leukocyten sind sog. Makrophagen. Es sind das ein- oder zweikernige große protoplasmareiche Lymphocyten, die aus Milz und Lymphknoten stammen. Ihnen stehen als Phagocyten die Neurogliazellen und gewisse Endothelzellen und Bindegewebszellen sehr nahe. Im Gegensatz zu diesen Makrophagen bezeichnet METSCHNIKOFF die gewöhnlichen gelapptkernigen gekörnten Leukocyten (neutrophile, eosinophile Zellen etc.) als Mikrophagen. Sie treten nur bei den akuten Infektionen in Aktion und beschränken sich fast aus-

Digitized by Google

schließlich auf das Verzehren von Mikroben. Wenn sich die Makrophagen mit den roten Blutkörperchen beladen haben, so wandern sie aus der Bauchhöhle in andere Organe hinein, z. B. in die Leber, wo sie nach METSCHNIKOFF die KUPFFER'schen Sternzellen bilden. In den Makrophagen werden die Blutkörperchen alsbald ganz gelöst. Die oben geschilderten Vorgänge, die auch auf die bakterielle Infektion zutreffen, wobei die Mikrophagen die Rolle der Makrophagen übernehmen, sind auch von GRUBER und DURHAM festgestellt worden. Nur leugnet GRUBER eine stärkere Phagolyse und glaubt, daß es sich mehr um ein Zusammenballen der Leukocyten und Ablagerung der Ballen auf der Netzoberfläche handle.

Durch Mazeration von Milz- und Lymphknotengewebe in Kochsalzlösung konnte METSCHNIKOFF einen Körper erhalten, welcher gleichfalls rote Blutkörperchen auflöst, aber nicht das Stroma und nicht den Kern, welcher sich also ähnlich wie die Hämolysine verhält. Durch Erhitzen auf 56° wird das Extrakt unwirksam. METSCHNIKOFF glaubt, daß durch die Mazeration das in den Makrophagen vorhandene zellenlösende Ferment, die Cytase, freigeworden ist. Da die Cytase aus den Makrophagen stammt, nennt er sie Makrocytase. Die Extrakte anderer Organe (das Pankreas ausgenommen) ergaben keine zellenlösenden Eigenschaften.

Abstammung der Alexine (Makrocytase) in den hämolytischen Sera.

Aehnlich wie diese Milz- und Lymphknotenextrakte wirken bekanntlich auch gewisse normale Sera blutkörperchenzerstörend, wie das früher eingehend geschildert worden ist. Da für METSCHNIKOFF die Existenz besonderer Ambozeptoren in den normalen Sera, wie EHRLICH es annimmt, nicht bewiesen ist, so führt er die hämolytische Wirkung dieser Sera ebenfalls auf die Anwesenheit freier Makrocytase zurück, die nach ihm aus den bei der Gewinnung des Serums zerstörten Leukocyten stammt. Diese Makrocytase entspricht den BUCHNER'schen Alexinen. Während aber BUCHNER glaubt, daß die Alexine frei im lebenden Blute kreisen, glaubt METSCHNIKOFF, daß sie erst nach dem Tode der Leukocyten frei werden, im lebenden Blute nicht vorhanden sind.

Diese Frage wird uns bei den folgenden Betrachtungen über die Herkunft der Alexine bei den künstlichen Immunsera noch weiter beschäftigen.

Im Gegensatz zu den oben geschilderten Vorgängen bei der Injektion von Blut in die Bauchhöhle eines normalen Meerschwein-

Digitized by Google

chens spielen sich bekanntlich in der Bauchhöhle des mit mehrfachen Einspritzungen von Blut behandelten Meerschweinchens ganz andere Scenen ab.

Zunächst findet wieder als Folge der Einspritzung eine Plasmolyse der Leukocyten statt. Während in dem normalen Tier die geringen Mengen der dabei frei werdenden Macrocytase keine verdauende Wirkung auf die roten Blutkörperchen ausüben, zeigt sich jetzt eine erhebliche Hämolyse. Diese Erscheinung führt METSCHNIKOFF mit BORDET und EHRLICH auf die Anwesenheit spezifischer Immunkörper (substance sensibilitrice) zurück. METSCHNIKOFF nennt diese Substanz Fixateur, um nichts über die Konfiguration derselben zu präjudizieren.

Indem sich die Fixateure (Immunkörper) mit den roten Blutkörperchen verbinden, machen sie dieselben für die Wirkung der freigewordenen Makrocytase (Alexine) zugänglicher. Es tritt Hämolyse ein. Nur die Stromata und die Kerne bleiben zurück. Sehr bald erfolgt eine sehr reichliche Einwanderung von Makrophagen, die viel schneller und ausgiebiger die Stromata der roten Blutkörperchen in sich aufnehmen, als im normalen Tiere die unversehrten roten Blutkörperchen von ihnen verzehrt werden. Diese erhöhte Phagocytose führen METSCHNIKOFF und seine Schüler SAWTSCHENKO und TARASSEWITSCH auf eine stimulierende Wirkung der Fixateure auf die Leukocyten zurück. SAWTSCHENKO führt neuerdings Versuche an, nach denen es sehr wahrscheinlich ist, daß die Leukocyten die Fixateure absorbieren und dadurch eine erhöhte Phagocytose entfalten. Desgleichen werden Spermatozoen in der Bauchhöhle der mit Sperma immunisierten Tiere, wenn auch nicht direkt aufgelöst, so doch sofort unbeweglich und von den später erscheinenden Makrophagen verzehrt.

Sieht man von der den zweiten Akt darstellenden Phagocytose ab, so läßt sich bezüglich des ersten, nämlich der in der freien Bauchhöhle stattfindenden Hämolyse eine volle Uebereinstimmung zwischen den METSCHNIKOFF'schen und BORDET-EHRLICH'schen Anschauungen feststellen. Nur existieren nach METSCHNIKOFF die Alexine (Makrocytase) nicht frei in den Körpersäften des Immuntieres, sondern werden erst in dem Moment der Phagolyse in der Bauchhöhle frei.

Wenn man nun die Plasmolyse von Leukocyten verhindern könnte, so dürfte nach METSCHNIKOFF keine Hämolyse oder Abtötung der Spermatozoen erfolgen. Das bewies auch METSCHNIKOFF, indem er die roten Blutkörperchen in das subkutane Gewebe einspritzte.

Digitized by Google

Die Auflösung erfolgte nicht oder nur sehr wenig. Doch könnte man einwenden, wenn man an die Existenz freier Alexine im Blut und Lymphe glaubt, daß in dem viel säfteärmeren Bindegewebe nicht genügend Alexine vorhanden gewesen seien.

Endlich beobachteten METSCHNIKOFF und METALNIKOFF bei einem mit Spermatozoen behandelten Meerschweinchen die Bildung von Autospermatoxin, d. h. das Serum dieses Tieres löste in vitro die eigenen Spermatozoen auf. Dagegen waren die Spermatozoen im Hoden ganz unversehrt. Brachte man diese Spermatozoen in normales Meerschweinchenserum, so trat sofort Immobilisierung ein. Also waren sie mit dem Immunkörper beladen. Demgemäß müßten die Alexine, wenn sie überhaupt frei im Blute kreisten, nicht durch die Gefäßwand hindurchtreten können. Da nun bei subkutaner, am Immuntier vorgenommener Injektion der eigenen Spermatozoen keine Auflösung, wohl aber eine solche bei intraperitonealer Injektion erfolgte, so schließt M. daraus, daß es eben nur die plasmolytisch zerfallenen Leukocyten der Bauchhöhle sind, die die Alexine frei geben.

Ferner zeigte METSCHNIKOFF, daß man durch folgende Versuchsanordnung die Hämolyse in der Bauchhöhle ganz unterdrücken könne. Spritzte er den Immuntieren präparatorisch Bouillon oder Kochsalzlösung in die Bauchhöhle und 24 Stunden später erst das Blut ein, so waren durch den ersten Eingriff alle widerstandsunfähigen Leukocyten vernichtet und die resistenteren noch in der Bauchhöhle vorhanden. Es trat kein Zerfall von Leukocyten ein. So kam es auch nicht zur Bildung von freien Alexinen und die Hämolyse blieb aus. Dagegen wurden die roten Blutkörperchen von den Makrophagen mit erhöhter Geschwindigkeit infolge der stimulierenden Wirkung der Fixateure aufgenommen.

GRUBER glaubt das Vorhandensein freier Alexine, die für die Wirkung von Hämolysinen in Betracht kommen, durch folgendes Experiment bewiesen zu haben. Er stellte sich durch intraperitoneale Injektion von Meerschweinchenblut in Kaninchen ein Meerschweinchenblutkörperchen lösendes Serum her. Dieses inaktivierte er dann durch Erhitzen und injizierte es Meerschweinchen. Die durch die Injektion in die Bauchhöhle infolge der Plasmolyse der dort vorhandenen Leukocyten entstehenden Alexine sind nach seiner Meinung zu gering, um für das nun folgende Phänomen in Betracht zu kommen. Wenige Stunden nach der Resorption des eingespritzten inaktiven hämolytischen Serums beginnt der Urin sich rötlich zu färben und zeigt alsbald einen starken Hämoglobingehalt an. Diese

Digitized by Google

Ausscheidung wird immer stärker und stärker und schließlich geht das Tier, dessen rote Blutkörperchen von 5,5 Millionen auf 0,8 Millionen im cmm sinken, an Sauerstoffmangel zu Grunde. Eine Entstehung der Alexine im Blut infolge Ueberganges des specifischen Serums in das letztere hält GRUBER für ausgeschlossen.

LEVADITI hat die Versuche von GRUBER nachgeprüft und bestätigt, kommt aber zu einer ganz anderen Auffassung des Vorganges, nachdem er die sich während des Prozesses im Organismus abspielenden histologischen Veränderungen genauer studiert hat. Zunächst konnte er feststellen, daß bei dem GRUBER'schen Versuch eine geringe Hämolyse des bei der Operation in die Bauchhöhle gelangenden Blutes stattfindet. Spritzte er aber den Tieren 24 Stunden vorher Bouillon in die Bauchhöhle und danach das Serum, so blieb jede Hämolyse in der Bauchhöhle aus, weil nur widerstandsfähige Leukocyten in ihr enthalten waren und keine Phagolyse stattfand. Was geschieht nun aber im Blut? Die Verminderung der roten Blutkörperchen ist nicht, wie GRUBER glaubt, auf eine Zerstörung derselben durch Bindung mit dem Immunkörper und freien Alexinen zurückzuführen, sondern darauf, daß die durch die Immunkörper sensibilisierten roten Blutkörperchen in großen Mengen von den Makrophagen der Milz aufgefressen werden. In diesen werden sie gelöst und das gelöste Hämoglobin wird von den Zellen später wieder frei gegeben und bedingt die von GRUBER beobachtete Hämoglobinurie. Dabei machte LEVADITI die Beobachtung, daß die Immunkörper nicht nur von den roten Blutkörperchen, sondern auch von den Leukocyten in vitro in großer Menge absorbiert werden. Er bestätigte also experimentell die von SAWTSCHENKO ausgesprochene Vermutung, daß die Leukocyten die Fixateure absorbieren. Desgleichen ließ sich feststellen, daß Milz und Lymphknotengewebe die Fixateure binden. Die eingespritzten Immunkörper sensibilisieren also nicht nur die roten Blutkörperchen, sondern sie werden auch von den Milz- und Lymphknotenzellen absorbiert und verleihen diesen nun eine erhöhte Fähigkeit, die sensibilisierten roten Blutkörperchen in sich aufzunehmen. Aehnliche Beobachtungen wie LEVADITI über erhöhte Ablagerung roter Blutkörperchen in den Milzzellen bei Injektion hämolytischen Serums hat auch SAWTSCHENKO gemacht.

LEVADITI prüfte endlich in bestimmten Zeitabschnitten nach Injektion des hämolytischen Serums den Gehalt des dem Tiere entnommenen Serums auf seine hämolytischen Fähigkeiten. Da es sich nur um die Entnahme kleiner Mengen handelte, die in paraffinierten Röhrchen schnell centrifugiert wurden, so war ein Freiwerden von

Digitized by Google

Alexinen aus zerfallenden Leukocyten kaum zu fürchten. Aber wenn ein solches Freiwerden eintrat, so hätte man erst recht eine hämolytische Funktion des Serums erwarten sollen. Dieselbe fehlte aber. Man hätte das darauf zurückführen können, daß der eingespritzte Immunkörper auch bereits aus dem Blute verschwunden war. Das war aber nicht der Fall, vielmehr zeigten sich die roten Blutkörperchen mit dem Immunkörper beladen, da sie sich bei Zusatz von anderem an und für sich unwirksamen, aber komplementhaltigen Serum lösten. Diese Versuche sprechen gegen die Existenz freier Alexine im Blut.

Da nun die Cytotoxine aus zwei verschiedenen Körpern bestehen, so ist die Frage nach der Herkunft der Alexine und Immunkörper noch auf einem anderen Wege zu lösen. Statt hämolytisches Serum einzuspritzen, kann man verschiedene Zellen des betreffenden Tieres injizieren und sehen, ob nun Antiimmunkörper oder Komplemente gebildet werden. Dann müßten die eingespritzten Zellen die Quelle der Immunkörper oder Komplemente gewesen sein. Dieser Weg ist von WASSERMANN, DONATH und LANDSTEINER, ASCOLI und RIVA beschritten worden.

Normales Kaninchenserum löst Ziegenblutkörperchen. WASSERMANN injizierte nun gewaschene Kaninchenleukocyten in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen und erhielt ein Serum, welches Antikomplemente gegenüber den Komplementen des Kaninchenserums enthielt. Das mit dem Meerschweinchenserum vermischte Kaninchenserum löst jetzt kein Ziegenblut mehr. Also waren die injizierten Leukocyten als Quelle der Komplemente, welche die Bildung der Antikomplemente auslösen, anzusehen. DONATH und LANDSTEINER zeigten aber, daß man auch mit anderen Zellen, ja auch mit Milch solche Antikomplemente erhalten kann. Freilich gelang es mit Leukocyten und Lymphbrei ebenfalls, so daß ohne Frage diese Zellen bei der Produktion mitbeteiligt sind, wie das auch die Versuche von ASCOLI und RIVA, welche die antikomplementäre Kraft des Kaninchenserum für das hämolytische Hundeserum durch Injektion von Hundeleukocyten wesentlich erhöhen konnten, beweisen.

Abstammung der Immunkörper in den hämolytischen Sera.

Für die Immunkörper (Fixateure) nimmt auch METSCHNIKOFF ein freies Zirkulieren in den Säften an. Aber auch hier glaubt er wie GRUBER einen leukocytären Ursprung wahrscheinlich machen zu

Digitized by Google

können, indem er darauf hinweist, daß bei der Immunisierung eines Tieres gegen rote Blutkörperchen, Spermatozoen und andere Zellen nur die Makrophagen in Wirksamkeit treten und daher wohl auch als Quelle der Fixateure angesehen werden müssen. Aber während die Cytasen in den Leukocyten zurückgehalten werden, werden die Fixateure in die Umgebung sezerniert, freigegeben. Nach der EHRLICH-schen Theorie ist es keineswegs ausgeschlossen, daß die beim Zerfall der Zellen entstehenden verschiedenen Eiweißkörper, welche die spezifische Reaktion im Körper auslösen, auch von Rezeptoren der Leukocyten gebunden werden. Aber es ist nicht gesagt, daß diese allein in Betracht kommen.

Abstammung der Antiimmunkörper.

Ebenso schwierig liegt die Frage nach der Bildungsstätte der Anticytotoxine. Nach der EHRLICH'schen Theorie müßten gerade diejenigen Zellen, welche von dem Gift, wenn auch nur partiell geschädigt werden, die Immunkörper erzeugen. Beim Einspritzen von Hämolysinen müßten also die roten Blutkörperchen die Hämolysine an sich ketten und auch das Antihämolysin durch Abstoßung ihrer Rezeptoren erzeugen. Das ist auch nicht unmöglich, denn die von METSCHNIKOFF dagegen angeführten Beobachtungen von CAMUS, GLEY und KOSSEL, daß nämlich die von allem Serum durch Waschen befreiten Blutkörperchen des mit Ichthyotoxin behandelten Tieres gegen dieses Gift eine große Resistenz zeigen, lassen sich so erklären, daß die Produktion neuer Rezeptoren allmählich aufgehört und schließlich eine Erschöpfungsatrophie der Rezeptoren eingetreten ist. Dann kann natürlich das Ichthyotoxin nicht mehr auf die roten Blutkörperchen wirken.

Von großem Interesse ist aber ein anderer Versuch METSCHNIKOFF's. Er injizierte Spermatotoxin kastrierten Tieren und erhielt, obwohl die anzugreifenden Zellen fehlten, Antispermatotoxin. Wenn es sich dabei nicht nur um Antikomplemente, sondern auch um Antiimmunkörper handelt, so müssen diese letzteren von anderen Zellen als von Spermatozoen gebildet worden sein. Einer solchen Annahme steht ja aber auch nach EHRLICH's Theorie nichts im Wege, die nur verlangt, daß eine Bindung an Zellen statthat, die einen Teil der Rezeptoren außer Aktion setzt. Welche Zellen an Stelle der Spermatozoen in Betracht kommen, vermag auch METSCHNIKOFF nicht mit Sicherheit zu sagen.

Digitized by Google

Abstammung der Alexine (Mikrocytase) in den baktericiden Sera.

METSCHNIKOFF hat weiterhin die bei den baktericiden Vorgängen wirkenden Kräfte bezüglich ihrer Herkunft genauer zu analysieren versucht. Nachdem durch TRAUBE und GSCHEIDLEN, in exakter Weise aber erst durch FODOR, FLÜGGE, NUTTALL die baktericide Wirkung normaler Sera bewiesen worden war, suchten BOUCHARD und besonders BUCHNER diese Thatsachen im Sinne der natürlichen Immunität zu verwerten. BUCHNER und seine Schüler begründeten die Lehre von den natürlichen Schutzstoffen des körperchenfreien Serums, denen BUCHNER den Namen der Alexine gab. Die rein humorale Theorie wurde aber sehr bald, besonders auf Grund der Arbeiten von LUBARSCH, METSCHNIKOFF, DENYS verlassen und BUCHNER selbst erkannte an, daß die Quelle der Alexine in den Körperzellen und zwar in den Leukocyten zu suchen sei, da die baktericide Kraft leukocytenreicher Exsudate diejenige des normalen Serums übertraf. BAIL, SCHATTENFROH, JACOB, LÖWIT, BORDET erhielten ähnliche beweisende Resultate.

PFEIFFER und MARX, sowie MOXTER widersprechen indes dieser Theorie, da sie gelegentlich die leukocytenreichen Exsudate besonders schwachwirkend fanden.

Dieser auffällige Widerspruch ist nach METSCHNIKOFF durch die von GENGOU ausgeführten Experimente völlig geklärt worden. Er stellte sich durch Injektion von Gluteincasein in die Pleurahöhle eines Kaninchens und Hundes ein an polynukleären Leukocyten, d. h. Mikrophagen reiches Exsudat her, ließ es gefrieren und wieder auftauen und prüfte dann seine baktericide Kraft. Ebenso stellte er sich durch Injektion von roten Blutkörperchen ein an Makrophagen reiches Exsudat her und prüfte es in gleicher Weise. Die Resultate waren total verschieden. Die Mikrophagen lieferten einen sehr stark baktericiden Körper, der Makrophagensaft übte fast gar keine Wirkung aus. Aus der Differenz der im Exsudat vorhandenen Zellen erklärt sich also ihr verschiedenes baktericides Verhalten. TARASSEWITSCH kam bezüglich der Extrakte aus makrophagen- (Milz, Lymphknoten, Netz) und mikrophagenreichen Organen (Knochenmark) zu gleichen Resultaten.

So erklärt sich auch der von anderer Seite gemachte Einwand, daß Leukocytenextrakte wohl baktericid, aber nicht hämolytisch wirken. Es kommt nach METSCHNIKOFF auf die Art der Leukocyten an.

Ein anderer Versuch von METSCHNIKOFF ist folgender. Spritzt

Digitized by Google

man immunisierten Tieren Choleravibrionen in die Bauchhöhle, so werden dieselben sehr schnell sowohl von den Makrophagen wie von den Mikrophagen aufgenommen. Hält man nun einen Tropfen Bauchhöhlenexsudates bei Körpertemperatur, so kann man unter dem Mikroskop beobachten, wie die Bacillen in den Mikrophagen allmählich zu Grunde gehen, in den Makrophagen sich enorm vermehren und die Zellen zum Platzen bringen.

Es fragt sich nun weiterer, ob diese Mikrocytase, wie METSCHNIKOFF das in den Mikrophagen enthaltene, bei der intracellulären Verdaung von Bakterien zur Wirkung gelangende Enzym nennt, erst bei Untergang der Leukocyten frei wird oder schon von den lebenden Leukocyten auf irgend einen Reiz hin sezerniert wird.

BUCHNER und seine Schüler HAHN, SCHATTENFROH, LASCHTSCHENKO, TROMMSDORF halten die Sekretionstheorie für die richtige und haben sie durch zahlreiche Versuche zu stützen gesucht. LASCHTSCHENKO setzte inaktiviertes Serum einem durch Waschung mit Kochsalzlösung gereinigtem Leukocytengemenge zu und konnte so die Leukocytenalexine entziehen, da das inaktivierte Serum wieder wirksam wurde. TROMMSDORF suchte durch mikroskopische Beobachtung und Zählungen zu beweisen, daß kein Untergang von Leukocyten während des Zusatzes von inaktiviertem Serum statthat. Indes sind seine Ergebnisse nicht sicher genug. Ein, wenn auch nur geringer Zerfall der Leukocyten ist nicht auszuschließen. Die Thatsache, daß Leukocyten unter fremden Bedingungen lange Zeit lebensfähig bleiben können, wie BUCHNER mit Recht betont, läßt sich doch mit der Annahme vereinen, daß die Leukocyten sehr verschiedene Resistenz besitzen und manche sehr schnell zerfallen. Solche Unterschiede in der Resistenz sind bei den roten Blutkörperchen gleichfalls bekannt.

Doch ist keineswegs ausgeschlossen, daß neben den durch Zerfall von Leukocyten frei werdenden Alexinen auch noch eine Sekretion derselben seitens der lebenden Leukocyten stattfindet. Um auch das auszuschließen, hat GENGOU den Versuch gemacht, das Blut in paraffinierten Gefäßen aufzufangen und so jeden Untergang von Leukocyten und den Eintritt der Gerinnung zu vermeiden.

Wenn auch diese Flüssigkeit keineswegs mit dem Blutplasma im Körper zu vergleichen ist, so steht sie ihm doch näher als das Serum des defibrinierten Blutes. Es zeigte sich nun die überraschende Thatsache, daß diese Flüssigkeit gar keine oder nahezu keine baktericide Kraft besaß, während das vom gleichen Tier auf gewöhnliche Weise gewonnene Serum dieselbe deutlich zeigte.

Digitized by Google

Die von METSCHNIKOFF als Mikrocytase bezeichnete Substanz verliert beim Erhitzen auf 50° ihre Wirkung, entspricht also den Komplementen EHRLICH's. METSCHNIKOFF nimmt also, wie die früheren Betrachtungen lehren, 2 verschiedene von den Leukocyten produzierte Cytasen (Alexine, Komplemente) an, die Makrocytase, nur auf Körperzellen wirkend, die Mikrocytase, auf Bakterien wirkend. Im Gegensatz zu BUCHNER und BORDET, welche die Einheit der Alexine verteidigen, nimmt er wenigstens zwei verschiedene Formen an, während EHRLICH und seine Schüler die Vielheit der Komplemente lehren.

METSCHNIKOFF stellt seine Makro- und Mikrocytasen den Endoenzymen (HAHN) gleich.

Ob die von den Leukocyten produzierten Cytasen (Komplemente) in den normalen baktericiden Sera mit oder ohne Hilfe von Zwischenkörpern (Ambozeptoren, Fixateuren) wirken, ist, wie p. 157 auseinandergesetzt, noch eine Streitfrage. Für die Wirkung der Immunsera nimmt aber auch METSCHNIKOFF die notwendige Existenz eines Fixateurs an. Er erklärt das PFEIFFER'sche Phänomen in ganz der gleichen Weise, wie die Hämolyse in der Bauchhöhle spezifisch behandelter Tiere. Durch die infolge der Injektion eintretende Plasmolyse werden die Cytasen (Komplemente) frei. Im nicht immunisierten Tier wirken diese freigewordenen Cytasen nicht, im immunisierten Tier dagegen wirken sie auf die mit den Fixateuren beladenen Bakterien und leiten die Verdauung derselben ein, die freilich erst im Leibe der später hinzuwandernden neuen Leukocyten eine vollständige wird. Zum Beweis seiner Theorie führt METSCHNIKOFF an, daß man durch vorhergehende Ausspülung der Bauchhöhle die bei der späteren Injektion von Bakterien zu erwartende Phagolyse bedeutend herabsetzen und so auch das Eintreten des PFEIFFER'schen Phänomens verhindern könne. PFEIFFER hat sich von dieser Thatsache nicht überzeugen können. ABEL hat ebenfalls trotz vorhergehender Ausspülung partielle Bakteriolyse eintreten sehen. GARNIER, der die Auswaschungen mit ganz frischen Bouillonkulturen vornahm, konnte wiederum die METSCHNIKOFF'schen Angaben voll bestätigen.

Auch die Versuche von METSCHNIKOFF, durch subkutane Injektion der Bacillen bei dem immunisierten Tier die Frage zu lösen, werden von PFEIFFER nicht anerkannt. Da im subkutanen Gewebe sehr wenig Leukocyten vorhanden sind, so ist dort nach METSCHNIKOFF's Ansicht wohl der frei in dem Blut und in den Säften zirkulierende Immunkörper, aber kein Alexin anzutreffen. Die PFEIFFER'sche Reaktion muß also ausbleiben. In seinen Versuchen geschah das

Digitized by Google

auch. PFEIFFER beobachtete das Gegenteil. Dem gegenüber haben MESNIL und SALIMBENI bei wiederholten Versuchen keine Zerstörung der Bakterien bei subkutaner Injektion am immunisierten Tier erhalten.

Den auffälligen Unterschied in dem Verhalten der Bakterien in der unvorbehandelten und in der mit Bouillon vorbehandelten Peritonealhöhle sowie in dem subkutanen Gewebe bei immunisierten Tieren konnte SAWTSCHENKO auch für die Spirochaete Obermeyeri feststellen.

Auffällig ist ferner, daß bei dem mit Typhusbacillen immunisierten Tiere keine stärkere Auflösung der injizierten Bakterien in der Bauchhöhle erfolgt, sondern nur eine intensive Agglutinierung, an die sich eine energische Phagocytose anschließt.

Demgegenüber wurde von WASSERMANN die starke Auflösung des Bacillus pyocyaneus in der Bauchhöhle immunisierter Tiere nachgewiesen. GHEORGHIENSKY glaubt allerdings, daß der größere Teil der Bacillen diesen Auflösungsprozeß überlebt und erst von den Phagocyten definitiv beseitigt wird.

Wenn man durch Opium die immunisierten Tiere narkotisiert und so die Phagolyse und die Auswanderung der Leukocyten in die Bauchhöhle hindert, so gehen die Tiere nach Injektion der Bakterien zu Grunde (CANTACUZÈNE, OPPEL).

Durch eine Lähmung der Leukocyten erklärt METSCHNIKOFF auch die Resultate von WASSERMANN, der durch gleichzeitige Injektion von antikomplementhaltigem Serum die Wirkung der Komplemente in der Bauchhöhle des immunisierten Meerschweinchens aufhob und so eine tödliche Infektion herbeiführte. BESREDKA wies nach, daß das antikomplementhaltige Serum die Phagocytose aufhob.

BORDET injizierte einem immunisierten Tiere, dessen Serum in vitro das PFEIFFER'sche Phänomen in schönster Weise zeigte, Cholerabacillen direkt in die Blutbahn. Eine halbe Stunde später tödete er das Tier und fand im Herzblut sehr schön erhaltene Bakterien, deren Lebensfähigkeit durch Kulturen leicht nachzuweisen war.

LEVADITI hat diese Versuche unter abweichenden Bedingungen wiederholt. Gelegentlich beobachtete er starke Phagolyse der Leukocyten in den peripheren Gefäßen und Anhäufung der geschädigten Leukocyten in den Lungengefäßen. Inmitten der angehäuften Leukocyten fanden sich dann veränderte Bacillen. Spritzte er aber den Tieren vorher Bouillon ein, um so die Phagolyse zu verhindern, so fand er bei späterer Injektion von Bacillen keine Veränderungen derselben im Blute, ganz wie BORDET.

Digitized by Google

Daß auch die gegen Trypanosoma zu erzeugende Immunität auf Phagocytose beruht, konnten LAVERAN und MESNIL zeigen. Das Blut der immunisierten Ratten zeigte deutliche Agglutination der Trypanosomen aber keine Auflösung derselben. Die in die Bauchhöhle injizierten Trypanosomen gingen nicht zu Grunde, sondern wurden lebend von den Phagocyten aufgenommen.

Aus allen diesen Versuchen geht soviel hervor, daß den Leukocyten ein gewisser Anteil an der Produktion der Alexine zufällt und daß in manchen Fällen erworbener Immunität die Immunkörper die Bakterien für die Aufnahme durch die Phagocyten geeigneter machen, ohne daß eine Auflösung der Bakterien in den Säften nötig wäre. Ob bei den baktericiden Vorgängen die Alexine bereits frei existieren oder erst durch Zerfall von Leukocyten im letzten Augenblicke frei werden, ist noch immer nicht mit Sicherheit entschieden, denn die von METSCHNIKOFF erwähnten Versuche lassen auch noch andere Deutungen zu, brauchen wenigstens nicht in seinem Sinne gedeutet zu werden. Daß z. B. die subkutan eingebrachten Bakterien keine so starken Veränderungen zeigen, wie die in die Bauchhöhle injizierten, kann darauf beruhen, daß die Sekretion in die freie Bauchhöhle und damit die Zufuhr von Alexinen eine weit stärkere ist als die in das subkutane Gewebe. Auch die hemmende Wirkung der Narcotica kann auf einer Hemmung der Sekretion beruhen.

Daß natürlich neben den baktericiden Wirkungen des Serums auch noch andere Formen der Bakterienvernichtung bei der normalen Immunität vorkommen, soll damit keineswegs geleugnet werden. So kann die Agglutination allein schon die Infektionserreger so beeinflussen, daß jetzt eine schnellere Aufnahme durch die Phagocyten stattfindet, wie das die Versuche von LAVERAN und MESNIL über die gegen Trypanosoma erzeugte Immunität der Ratten beweisen.

Auch die Trümmer der durch die baktericiden Kräfte geschädigten Bakterien werden schließlich von Phagocyten aufgenommen. Doch spielt hier die Phagocytose eine sekundäre Rolle, während in anderen Fällen die direkte Phagocytose als Schutzmittel des Körpers gegen eingedrungene Parasiten in Betracht kommt.

Sind somit die lebenden wie die toten Leukocyten als eine wichtige Quelle der Alexinbereitung anerkannt, so frägt sich weiter, wo dann die hitzebeständigen Teile des Immunserums, die Ambozeptoren und die Agglutinine gebildet werden.

Digitized by Google

Abstammung der Immunkörper in den baktericiden Sera.

Die Arbeiten von PFEIFFER und MARX, von WASSERMANN und TAKAKI haben es wahrscheinlich gemacht, daß die Immunkörper gegen die Choleravibrionen und Typhusbacillen in den hämatopoetischen Organen gebildet werden. Die Autoren konnten bei ihren Immunisierungsversuchen gegen Cholera-, Typhusbacillen und Pneumokokken in Milz, Lymphknoten und Knochenmark zuerst und besonders stark die Anwesenheit von Immunkörpern zeigen, zu einer Zeit, wo das Blut nur sehr wenig davon enthält. Entmilzt man die Tiere vor der Behandlung, so tritt dennoch die Immunkörperbildung auf. Knochenmark und Lymphknoten treten vikariierend für die fehlende Milz ein. Interessant ist die Beobachtung von DEUTSCH, der im übrigen die Angaben der genannten Autoren bestätigen konnte, daß bei einer nachträglichen Entfernung der Milz, wenn die Immunkörperbildung schon begonnen hat, eine relativ geringe Bildung von Immunsubstanz eintritt, ein Zeichen, daß nun kein Ersatz durch Knochenmark und Lymphknoten geschaffen werden kann. Es ist das auch gut verständlich, da eben ein Teil der immunisierenden Substanz, die bei vorheriger Entfernung der Milz auf das Knochenmark und die Lymphknoten mit verteilt wird, bei den nachträglich entmilzten Tieren verloren geht. Diese Versuche sprechen sehr zu Gunsten der Annahme, daß die Bildung der Immunkörper in diesen Organen erfolgt. METSCHNIKOFF konnte nun zeigen, daß während der Immunisierung eine starke Einwanderung von polynukleären Leukocyten in die Milz etc. erfolgt und glaubt in diesen Mikrophagen die Quelle der Immunkörperbildung sehen zu müssen.

Ueber heilende Wirkungen mit dem Milzextrakt immunisierter Tiere beim Menschen berichten JEZ, WALKER und MARKI.

Vergleich der METSCHNIKOFF'schen Theorie mit der Seitenkettentheorie.

Die von METSCHNIKOFF überall hervorgehobene Bedeutung der Leukocyten für die Erzeugung der Alexine, Immunkörper der Hämolysine, der baktericiden Sera, der Antihämolysine, der Agglutinine, die ja für die Alexine auch von anderer Seite anerkannt wird, steht nun, wie METSCHNIKOFF selbst betont, in keinem direkten Widerspruch mit EHRLICH's Theorie.

METSCHNIKOFF sucht seine eigene Anschauung über die Rolle der Leukocyten in folgender Weise mit EHRLICH's Theorie zu ver-

Digitized by Google

einen. Die zum Zwecke der Immunisierung eingespritzten Bakterien werden von den Phagocyten verzehrt unter Zusammenwirken eines spezifischen und eines allgemein wirkenden Fermentes (Bindung der spezifischen Bakterienkörper an die Rezeptoren der Körperzellen und Verdauung durch die Komplemente). Infolge der wiederholten Phagocytose werden die in den Leukocyten enthaltenen spezifischen Enzyme im Uebermaß gebildet, die allgemein wirkenden Fermente, die in großer Zahl vorhanden sind, nicht vermehrt. Die spezifischen Enzyme werden von den Leukocyten ausgestoßen. Diese spezifisch wirkenden freigewordenen Enzyme sind METSCHNIKOFF's Fixateure (EHRLICH's im Uebermaß produzierte und abgestoßene Seitenketten). Sie kursieren frei im Blutserum und verbinden sich in irgend einer Weise mit den dem Serum zugesetzten Bakterien und machen dieselben empfänglich für die Einwirkung der Alexine (EHRLICH's Bindung der Ambozeptoren an die Bakterienleiber, BORDET's Sensibilisierung). Diese Alexine, d. h. die übrigen in den Leukocyten enthaltenen Verdauungsenzyme — das ist der wesentlichste Unterschied der Lehre METSCHNIKOFF's — kursieren nicht frei im Blutserum, sondern werden erst im Moment des Phagocytenzerfalls frei. Es werden zwei Formen von Alexinen dabei gebildet, die Makrocytasen (den Komplementen der Hämolysine und Cytotoxine entsprechend) von den Makrophagen, die Mikrocytasen (den Komplementen der Bakteriolysine entsprechend) von den Mikrophagen. Die Abtötung der Bakterien durch Zusammenwirken von Immunkörpern und den durch Phagolyse frei werdenden Alexinen spielt nur in gewissen Fällen eine besondere Rolle. Im allgemeinen fällt den Leukocyten die Hauptaufgabe bei der Bewältigung der Bakterien zu.

Es ist ohne Frage eine erfreuliche Uebereinstimmung, die zwischen den beiden theoretischen Anschauungen besteht. Der wichtigste und bedeutungsvollste Unterschied ist die Existenz oder Nichtexistenz freier Alexine. Bestehen freie Alexine im Körper, wie EHRLICH es annimmt, so lassen sich die im Reagenzglas beobachteten Vorgänge direkt auf die im immunisierten Tiere bei Einbringung von Zellen oder Bakterien abspielenden Prozesse übertragen und man wird der Bakteriolyse (Hämolyse) den wichtigsten Einfluß bei der Resistenzbezeugung zuschreiben. Sind aber die Alexine nicht frei, sondern werden sie nur gelegentlich durch Leukocytenzerfall in wechselnder Menge freigemacht, wie METSCHNIKOFF annimmt, so können die bakteriolytischen Vorgänge oft sehr geringfügig sein oder ganz ausbleiben. In solchen Fällen muß man mit METSCHNIKOFF annehmen, daß durch die Besetzung mit dem Immun-

Digitized by Google

körper die Bakterien nur geeigneter für die sich so regelmäßig abspielende Phagocytose gemacht werden. In ganz gleicher Weise läßt sich ja auch nur die Bedeutung der Agglutinine erklären, denen allein keine abtötende Wirkung zukommt. Die METSCHNIKOFF'schen Untersuchungen zeigen vor allem, daß jeder Versuch am lebenden Tiere einer sorgfältigen mikroskopischen Untersuchung der sich abspielenden Vorgänge bedarf, um den Anteil, den die einzelnen bei der Reaktion in Wirksamkeit tretenden Kräfte des Organismus haben, festzustellen. Nur weitere derartige Untersuchungen können uns die Entscheidung über die Frage bringen, ob freie Alexine existieren oder nicht, ob den extracellulären bakteriolytischen Prozessen oder den intracellulären Verdauungsvorgängen bei der Phagocytose die Hauptrolle zukommt. Die dabei wirkenden Kräfte Immunkörper und Komplement sind in beiden Fällen dieselben, ihre Bedeutung ist von beiden Seiten in gleicher Weise anerkannt, ihre Wirkung in übereinstimmender Weise erklärt. Es handelt sich nur um den Ort, wo die Vereinigung der beiden Kräfte stattfindet.

Dann wird es auch möglich werden, die bei der natürlichen und künstlichen Immunität wirkenden Kräfte (erhöhte Phagocytose, freie baktericide Kräfte, Antitoxine, Unempfänglichkeit gegen die Gifte wegen Fehlen der Rezeptorengruppen etc.) genauer zu analysieren und damit zu zeigen, daß jede einseitig humorale oder celluläre Theorie der Immunität unberechtigt ist. Hier ist aber nicht der Ort, um auf diese wichtigen Fragen genauer einzugehen.

Agglutinine und Coaguline.

Agglutinine.

Die Auffassung, daß auch die Bildung der Agglutinine als eine Reaktion des lebenden Körpers aufzufassen ist, ist eigentlich nur von EMMERICH und seinen Mitarbeitern angegriffen worden. Diese behaupten, daß die spezifischen Agglutinine durch Zerfall der Bakterienleiber entstehen und daß man die Phänomene der Agglutination in jeder alten Bakterienkultur, wo bekanntlich ein allmähliches Absterben der Bakterien stattfindet, beobachten kann. MALVOZ konnte auch mit alten Milzbrandbouillonkulturen eine Agglutination an abgeschwächten Milzbrandstämmen herbeiführen. Da man aber weiß, wie leicht gerade abgeschwächte Milzbrandbacillen schon durch unbenutzte alkalische Bouillon agglutiniert werden, so versuchte PAUL MÜLLER den Nachweis solcher Agglutinine in Pyocyaneuskulturen zu führen. Er kam aber zu negativen Resultaten und kann daher

Digitized by Google

die Theorie EMMERICH's nicht anerkennen. Die in alten Kulturen beobachteten Phänomene des schleimigen Zerfließens der Bakterienleiber haben nach MÜLLER mit den Vorgängen bei der Agglutination der Bakteriolyse nichts gemein. Das Gleiche bestätigte KLIMOFF. Dem gegenüber glauben EMMERICH und LOEW doch echte Agglutination bei Einwirkung ihrer Pyocyanase auf Typhusbacillen etc. beobachtet zu haben. Jedenfalls sind die bisherigen Versuche von EMMERICH und LOEW noch unzureichend, um irgenwie die Identität der in den Kulturen auftretenden Enzyme und der Agglutinine der Immunsera zu beweisen. Die Spezifizität, die so charakteristisch für die Immunsera ist, ist in ihren Experimenten in keiner Weise zum Ausdruck gekommen.

Auf die historische Entwickelung der Frage der Agglutination einzugehen, ist hier nicht der Ort. Ich verweise zur Orientierung auf die Arbeiten von CABOT, BENSAUDE und F. KÖHLER. Ebenso bedarf die recht schwierige Frage nach dem Zustandekommen der Agglutination hier keiner ausführlichen Auseinandersetzung.

Es seien nur kurz folgende Erklärungsversuche erwähnt:

1. GRUBER glaubt, daß die Membranen der Bakterien aufquellen, klebrig werden und so ein Zusammenhaften der Bakterien zustande kommt. Aber gerade die Häufchenbildung wird nicht genügend durch diese Theorie erklärt.

2. DINEUR nimmt an, daß besonders an den Geißeln der Mikrobe eine Substanz gebildet wird, welche die Bakterien zur Verklebung bringt. Aber die Agglutination wird auch an toten Bakterien und roten Blutkörperchen beobachtet.

3. PALTAUF sieht in den von KRAUS entdeckten Präcipitinen das wirksame Element. Bei der Bildung des Niederschlags werden die Bakterien einfach mechanisch mit niedergerissen. Aber es tritt Agglutination auch in Flüssigkeiten auf, wo keine Spur von Präcipitation zu beobachten ist.

4. NICOLLE glaubt, daß die Agglutinine eine in den äußersten Schichten der Bakterien befindliche agglutinierbare Substanz niederschlagen und daß so die Membranen der Bakterien aufquellen und untereinander verkleben. Diese der GRUBER'schen ähnliche Theorie erklärt aber auch nicht, warum die Bakterien in so nahe Berührung gebracht werden, daß sie miteinander verkleben können.

5. BORDET. Schon 1898 hatte BORDET sich dahin ausgesprochen, daß das Phänomen der eigentlichen Agglutination, der Häufchenbildung, des Niederschlags als ein rein physikalisches aufzufassen sei, indem durch die Einwirkung des Agglutinins auf die

Digitized by Google

Bakterien die molekularen Anziehungskräfte zwischen den Bakterien und der Flüssigkeit geändert werden. Er unterscheidet zwei Phasen; die erste von ganz spezifischem Charakter besteht in einer Verbindung der Agglutinine mit den Bestandteilen der Bakterienzelle oder des roten Blutkörperchens etc., die zweite nicht spezifischer Natur stellt einen einfachen physikalischen Vorgang dar, eine Coagulation, wie man sie auch in einer Mischung von Thon und destilliertem Wasser durch Zusatz einer geringen Menge Salz herbeiführen kann. Daß auch für das Zustandekommen der Bakterienagglutination Salze notwendig sind, konnte BORDET eindeutig beweisen.

Ob diese Salze nur physikalisch wirken oder ob chemische Verbindungen mit der agglutinierenden Substanz oder den Bakterienleibern eintreten, ist eine nicht leicht zu entscheidende Frage, mit der sich vor allem JOOS und FRIEDBERGER in neuester Zeit beschäftigt haben.

Unter Autoagglutination versteht man die Fähigkeit des Serums z. B. eines Typhuskranken, auf die Typhusbacillen seines eigenen Körpers einzuwirken. Diese Autoagglutinationskraft ist nach ZUPNIK nicht höher als das Agglutinationsvermögen anderen Typhusbacillen gegenüber.

Identität der Agglutinine und Immunkörper.

Eine andere Frage, die noch immer diskutiert wird, ist die nach den Beziehungen der Agglutination zur Lysinwirkung, nach der Identität des Agglutinins mit dem Immunkörper der Lysine.

EMMERICH, LOEW, BAUMGARTEN halten an der Auffassung fest, daß der Lysinwirkung stets eine Agglutination vorausgeht. SHIBAYAMA behauptet, daß die Sera, welche ohne Agglutination die Auflösung bewirken, von hochimmunisierten Tieren, und die Sera, bei welchen die Agglutination der Auflösung vorangeht, von weniger stark immunisierten Tieren herstammen. Das bestätigt BAUMGARTEN's Auffassung, daß dort, wo die Agglutination fehlt, sie nur durch die sehr schnell und kräftig eintretende Auflösung verdeckt ist.

EHRLICH und MORGENROTH bestreiten die Identität der beiden Körper. Man kann durch Erhitzen auf 56° die Wirkung der Lysine zerstören, während das Agglutinationsvermögen erhalten bleibt. Aber trotzdem könnte das Agglutinin mit dem hitzebeständigen Immunkörper des Lysins übereinstimmen. Es würde dann der Immunkörper (Ambozeptor) für sich stets agglutinierend wirken, seine lösende Kraft würde aber erst bei seiner Bindung mit den Komplementen hervortreten. Dann aber müßte in jedem bakteri-

Digitized by Google

ciden Serum nach dem Erhitzen noch eine agglutinierende Wirkung nachweisbar sein. Indes konnte MERTENS zeigen, daß in lang aufbewahrten Choleraimmunsera die Agglutinationskraft vollständig geschwunden war, während die bakteriolytische Kraft eine sehr starke war.

Daß die toxische und die agglutinierende Wirkung des Ricins etwas Verschiedenes sind, hat JACOBY gezeigt.

Ebenso ist bereits von BORDET gezeigt worden, daß die agglutinierende Substanz mit der präcipitierenden nichts zu thun hat, da man das Phänomen der Agglutination unabhängig von jeder Präcipitation beobachten kann (s. a. BAIL). Neuerdings hat auch PICK noch auf chemischem Wege weitere Beweise für die Differenz zwischen Agglutininen und Präcipitinen (oder Coagulinen) gebracht. Darauf soll noch zurückgekommen werden.

Die Verschiedenheit der Agglutinine und Immunkörper wird auch von der französichen Schule (BORDET, METSCHNIKOFF, GENGOU) energisch betont. Nach GENGOU lassen sich die Agglutinine nicht durch einen Collodiumsack dialysieren, während die Lysine nach Angabe anderer Autoren hindurchgehen. Durch Injektion von kohlensaurem Natron läßt sich die baktericide Kraft des Serums erhöhen, aber nicht die agglutinierende.

Man hat ferner sehr häufig, besonders bei Typhuskranken beobachtet, daß die agglutinierende und die baktericide Kraft des Serums große Verschiedenheiten aufweisen, oft einander parallel gehen, oft das umgekehrte Verhältnis zeigen (PFEIFFER, BORDET und GENGOU).

KRAUS und LUDWIG haben neben den von Bakterien gebildeten Hämolysinen auch Hämagglutinine nachgewiesen und ihren Unterschied von den ersteren festgestellt. Durch spezifische Sera werden die Hämagglutinine ebenso wie die Hämolysine paralysiert. Besonders wichtig ist die von ihnen erhobene Thatsache, daß die Wirkung der Hämolysine durch normale Sera aufgehoben werden kann, während die agglutinierende Wirkung ungeschwächt fortbesteht. Freilich kann es sich da um Antikomplementwirkung handeln.

Das Studium der Agglutinine und ihrer Beziehungen zu den Immunkörpern bedarf umsomehr eines weiteren eingehenden Studiums, als es sehr wahrscheinlich ist, daß die agglutinierenden Substanzen eines nicht baktericiden Serums die baktericiden Fähigkeiten eines anderen Serums im Tierkörper erhöhen können. Es wäre nötig, in dieser Richtung weitere Versuche in vitro anzustellen.

Digitized by Google

Da wir durch die neueren Arbeiten von EMMERICH und MÜLLER wissen, daß die baktericiden Fähigkeiten des Serums erst bei Anaërobie voll zur Geltung kommen, so wäre auch dieser Umstand bei dem Vergleich mit der agglutinierenden Fähigkeit desselben Serums zu berücksichtigen.

Ferner ist bekannt, daß manche Immunsera, wenn sie auch keine auflösenden oder agglutinierenden Eigenschaften besitzen, dennoch eine eigentümliche Wirkung auf die Bakterien ausüben, indem die Bacillen zu langen Fäden, die Kokken zu langen Ketten auszuwachsen pflegen (PFAUNDLER's Fadenreaktion). Es giebt also alle möglichen Uebergänge in der Art der Schädigung der Bakterien. Daß die in vitro mit Immunserum behandelten und agglutinierten Bakterien keineswegs ihre Lebensfähigkeit und Giftigkeit verloren haben, ist durch zahlreiche Versuche erwiesen (ISSAEFF, SANARELLI, MESNIL). BESREDKA zeigte, daß sogar die in die Bauchhöhle eines Tieres injizierten Typhusbacillen ihre Entwickelungsfähigkeit außerhalb des Thierkörpers bewahren, so lange sie nicht von den Leukocyten aufgenommen sind. Daraus schließt METSCHNIKOFF, daß im Körper des immunisierten Tieres neben der Agglutination noch eine andere Kraft, d. h. die Phagocytose in Wirksamkeit treten muß, um die Bakterien wirklich zu vernichten. Die Agglutination ist demgemäß nur eine Art Präparation, um die Phagocytose zu erleichtern. Auch sollen die Agglutinine eine Art Reiz auf die Leukocyten ausüben. Eine große Bedeutung schreibt METSCHNIKOFF der Agglutination überhaupt nicht zu.

Eine lange Serie von Untersuchungen über die Agglutinine haben EISENBERG und VOLK angestellt. Bis jetzt liegen dieselben nur in vorläufiger Mitteilung vor. Dieselben beweisen EHRLICH's Annahme zweier verschiedener Gruppen, von denen die zymotoxische gegen Erwärmen, chemische Einflüsse etc. verschieden stark empfänglich ist. Man kann so die Agglutinine in Agglutinoide umwandeln. Auch über die Bindungsverhältnisse der Agglutinine, Verschiedenheiten der Agglutinine etc. bringen sie interessante Aufschlüsse (s. a. BAIL's soeben erschienene Arbeit über Typhusagglutinine und -Präcipitine).

Herkunft der Agglutinine.

Die Frage nach der Herkunft der Agglutinine ist von mehreren Seiten bearbeitet worden. Daß die Agglutinine frei im Blut und in der Lymphe kreisen, wird von allen Autoren anerkannt. Die Versuche von ACHARD und BENSAUDE, ARLOING, WIDAL und SICARD,

Digitized by Google

ihre Entstehung am Ort der Einspritzung der Bakterienkultur, von wo aus sie in das Blut übertreten sollten, nachzuweisen, schlugen fehl. Auch PFEIFFER und MARX kamen zu keinem sicheren Resultat. VAN EMDEN konnte nachweisen, daß zu bestimmten Zeiten der Immunisierung der Milzsaft reicher an Agglutininen war wie das Blutserum.

GENGOU kam bei seinen Immunisierungsversuchen mit dem Milzbrandbacillus zu einem entgegengesetzten Resultat. Das Blut ist stets reicher an Agglutininen wie die Organe. Also spielen die letzteren nach GENGOU keine Rolle bei der Bildung der Agglutinine. Das würde mit den Angaben der anderen Autoren übereinstimmen, daß nach Aderlässen die Agglutininsubstanzen im Gegensatz zu den Antitoxinen nicht wieder gebildet werden. METSCHNIKOFF glaubt, daß GENGOU die Organe nicht früh genug im allerersten Stadium der Agglutininbildung untersucht habe und schließt sich der VAN EMDEN'schen Anschauung an.

Coaguline.

Auch für die Coaguline ist es nicht nötig, die weitere Entwickelung der Frage nach Vorkommen, Entstehen, Häufigkeit der Coaguline im genaueren zu verfolgen. Eine sehr gute Zusammenstellung der bisher gewonnenen Resultate bringen NUTTALL und DINKELSPIEL und SCHÜTZE.

Ich erwähne nur kurz, daß der KRAUS'schen Entdeckung 1897 von der durch Immunsera bedingten Präcipitation in entsprechenden Bakterienkulturfiltraten (s. oben) sehr bald die Beobachtungen von BORDET (1899) folgten, daß man durch Milcheinspritzungen spezifisch wirksame Coaguline für Milch erzielen könne. Daß die verschiedenen Milchsorten (Mensch, Ziege, Kuh) differente Koaguline erzeugen, bewies zuerst WASSERMANN. Es folgten dann weitere Arbeiten über die spezifischen Coaguline der Milchsorten von WASSERMANN und SCHÜTZE, ebenso FISCH. SCHÜTZE konnte gegen diese sogenannten Laktosera ein Antilaktoserum erzeugen, das also ganz den Antihämolysinen entspricht. Spezifische Koaguline für Blutsera fanden TSCHISTOVITSCH und BORDET. UHLENHUTH konnte gleichfalls solche spezifischen Gerinnungen durch das Serum der mit Blutserum behandelten Tiere in Blutlösungen hervorrufen.

Es sind die Eiweißkörper des Serums, nicht die roten Blutkörperchen, welche die Reaktion auslösen. Manche Tiere liefern kein spezifisches Serum für anderes Tierblut, z. B. Meerschweinchen nicht

Digitized by Google

für Kaninchenblut (BORDET). Nach NOLF geben Tauben keine Koaguline für Hühnerblut.

MEYER erhielt Antikörper für Hühnereiweiß, worauf WASSERMANN schon aufmerksam gemacht hatte, für Globuline des Schaf- und Ochsenblutes, für Peptone. Aehnliche Versuche stellte UHLENHUTH mit Eiereiweiß an. Er konnte auch durch Fütterung desselben Antikörper erzeugen. M. ASCOLI gelang es mit Hilfe solcher spezifischen Sera, die bei excessiver Ernährung mit Eiereiweiß auftretende Albuminurie beim Menschen auf die direkte Ausscheidung des unveränderten Eiereiweißes durch die Nieren zurückzuführen. C. MORESCHI stellte methodische Studien über die Resorption der Eiweißkörper vom Magendarmkanal mit Hilfe der neuen Methoden an und A. ASCOLI suchte den Uebergang der Eiweißkörper der Mutter auf den Fötus nachzuweisen.

Auf die Bedeutung der spezifischen Koaguline für die Erkennung von Menschenblut haben nahezu gleichzeitig und unabhängig von einander WASSERMANN und SCHÜTZE und UHLENHUTH hingewiesen und entsprechende Versuche mitgeteilt. Diese Methode leistet entschieden mehr als die von DEUTSCH auf dem Pariser Kongreß empfohlene Anwendung spezifischer Menschenblut lösender Sera, denn zu dieser Reaktion braucht man gut erhaltene rote Blutkörperchen des Menschen. Daß aber bei Anwendung der spezifischen präcipitierenden Sera selbst monatelang angetrocknetes und sogar gefaultes Blut die spezifische Reaktion in einem Testserum auszulösen vermag, zeigte UHLENHUTH. Zum Zustandekommen der Reaktion genügt, daß gewisse Mengen menschlichen Bluteiweißes in der Lösung vorhanden sind, wie man sie durch Extrahieren eines Blutfleckens mit 1-proz. Sodalösung leicht erhält. Der Wert dieser Methode für die gerichtliche Medizin wurde durch die Arbeiten von FERMI, STOCKIS, OGIER und ZIEMKE vollkommen bestätigt. Es wirkt also das mit Menschenblut behandelte Serum eines Kaninchens nur auf Lösungen von Menschenblut ein. Eine Ausnahme von dieser Regel machen die Affen, deren Blut gleichfalls Reaktionen mit Menschenbluttestserum giebt (WASSERMANN und SCHÜTZE, STERN). NUTTALL konnte zeigen, daß die dem Menschen näherstehenden Affenarten auch die stärksten Reaktionen auslösen. GRÜNBAUM erzeugte durch Injektion von Blutsera, die von Gorilla, Chimpansen und Urangutang stammten, 3 Antisera, die sowohl auf das Blut aller 3 Affen wie auf Menschenblut wirkten.

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß LECLAINCHE und VALLÉ, MERTENS, DIEUDONNÉ, ZUELZER, SCHÜTZE auch in anderen eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Urin, Pleuraexsudat etc.) Niederschläge er-

Digitized by Google

hielten und durch die Injektion solcher Ex- und Transsudate spezifisch präcipitierende Sera für Menschenblut erzielten. Der daraus gezogene Schluß, daß die Eiweißkörper des Nephritikerharns aus dem Blute stammen müßten, erscheint mir verfrüht, da sich die Eiweißkörper der verschiedenen menschlichen Organe in bestimmten Gruppen so ähneln können, daß sie alle die gleiche Reaktion auslösen. Man müßte also zum Gegenbeweis völlig entblutetes Nierengewebe injizieren und sehen, ob dann die Reaktion mit Blutlösung oder Eiweißharn ausbleibt oder nicht. Die von mir in dieser Richtung im Londoner JENNER-Institut) ausgeführten Versuche haben allerdings zu negativem Resultat geführt.

Jedenfalls besitzt die Frage, ob man mit dieser neuen biologischen Methode nicht nur die Eiweißkörper der verschiedenen Tierspezies, sondern auch die verschiedenen Eiweißkörper in einem Organismus wird unterscheiden können, hohes praktisches und theoretisches Interesse.

Die Möglichkeit, solche Unterscheidungen durchzuführen, wird davon abhängen, wieviel gemeinsame und wieviel verschiedene Rezeptorengruppen sie besitzen. Je mehr gemeinsame Gruppen vorhanden sind, um so gleichartiger wird die Reaktion ausfallen, höchstens in der Stärke graduelle Unterschiede zeigen, je mehr verschiedene, um so spezifischer werden die Reaktionen verlaufen.

Gemeinsame Rezeptorengruppen finden sich aber nicht nur an den verschiedenen Eiweißkörpern desselben Organismus, sondern sogar bei denjenigen nahestehender Spezies, wie das die Versuche mit Menschen- und Affenblut zeigen. Auch wirkt, wie LINOSSIER und LEMOINE gezeigt haben, ein durch Ochsenblutseruminjektionen erhaltenes Präcipitin auch auf unverdünntes Serum relativ fernstehender Tiere. Man muß stets den Verdünnungsgrad der Sera und die Menge des zugesetzten Präcipitins berücksichtigen, um die spezifische Wirkung richtig beurteilen zu können.

In seiner neuesten Publikation betont NUTTALL ebenfalls die Wichtigkeit dieser Vorsichtsmaßregeln, Er glaubt, daß man unter Berücksichtigung der Serumverdünnung, der Menge des zugesetzten spezifischen Serums, der Zeitdauer der Einwirkung zu einer direkten Messung der Niederschläge und zum besseren Vergleich der verschiedenen Antisera kommen könne. Er unterscheidet zunächst mehrere scharf von einander getrennte Gruppen von Antisera, von denen jede nur auf eine der großen Tierklassen (Säugetiere, Vögel, Amphibien) abgestimmt ist. In jeder einzelnen lassen sich dann wieder zahllose Unterarten von Sera isolieren, die spezifisch auf eine Tierart oder eine Tierfamilie wirken.

Digitized by Google

Desgleichen fand MORO, daß Kuhmilchlaktoserum auch Ziegenmilch fällt. Folglich müssen Kuhmilch- und Ziegenmilcheiweiße gemeinsame Gruppen besitzen. Mit den verschiedensten menschlichen Organzellen hat man hämolytische Sera erzeugt. Desgleichen hat BESREDKA mit zellfreiem Blutserum Hämolysine gewonnen. Also müssen die Eiweißkörper der verschiedensten Organzellen, der roten Blutkörperchen und des Serums zum Teil gleiche Atomgruppen besitzen. Einige von F. MEYER und mir im PASTEUR-Institut angestellte Versuche über milchcoagulierende Wirkung von Organzellensera sprechen in demselben Sinne.

Andere Eiweißkörper des menschlichen Organismus zeigen aber eine schärfere Trennung. SCHÜTZE stellte sich menschliches Muskeleiweiß in Pulverform her und injizierte Lösungen desselben in Kaninchen. Das Serum dieser Kaninchen gab in Lösungen des Muskeleiweißes deutliche Niederschläge, dagegen keinen Niederschlag im eiweißhaltigen Urin und Menschenblut. Bemerkenswert ist noch, daß dieses Serum im Gegensatz zu den normalen Sera gleichzeitig eine starke hämolytische Kraft besaß.

MORO fand, daß die durch Behandlung mit Menschenmilch erzielten Laktosera stets am stärksten auf die Milch derjenigen Amme einwirkten, deren Milch das Laktoserum geliefert hat. Er erklärt das damit, daß die verschiedenen Milcheiweißkörper neben den jedem menschlichen Milcheiweiß gemeinsamen Rezeptoren noch jedesmal spezifische Rezeptoren besitzen, gegen die natürlich nur das mit der entsprechenden Milch gewonnene Serum Antikörper besitzt.

IDE teilt in einer vorläufigen Mitteilung Versuche mit, die beweisen, daß man für die verschiedenen Eiweißstoffe (reines Albumin des Kuhserums, Pseudoglobuline etc.) spezifische Coaguline erhalten kann. „Praktisch ist anzunehmen, daß es nicht allein einen Antikörper für jede Zellspezies giebt, sondern daß es für jede Zellspezies soviel Antikörper giebt, als Albuminarten in derselben enthalten sind. Die Agglutinine scheinen die Antikörper der leicht fällbaren Eiweißstoffe zu sein, während die Antitoxine die Antikörper für weniger leicht fällbare Substanzen sind (vergl. dazu ROSTOSKI's neueste Mitteilung).

In gleicher Weise konnte HAMBURGER spezifische Sera für das Kasein und das Albumin der Milch gewinnen und somit diese beiden Eiweißkörper der Milch scharf von einander trennen. Sowohl das Albumin- wie das Kaseinlaktoserum riefen Fällungen im Rinderblutserum hervor. Umgekehrt scheinen die durch Injektion von Rinderblutserum gewonnenen Sera keine Gerinnung in Kuhmilch hervorzurufen (nach persönlicher Mitteilung von Dr. MEYER). Es würden also im Blutserum und Milch gemeinsame Gruppen existieren, welche

Digitized by Google

die Präcipitine für die Serumeiweißkörper erzeugen, daneben aber in der Milch noch besondere Gruppen, welche die spezifischen Coaguline hervorrufen.

HAMBURGER stellte ferner Versuche an, ob man durch subkutane Milchinjektionen die milchverdauende Kraft des Magensaftes heben könne. Er kam aber zu keinem positiven Resultate.

SCHLOSSMANN hatte die Behauptung aufgestellt, daß die Hydrocelenflüssigkeit von Säuglingen Coaguline für die Milch besäße. Im Gegensatz dazu konnten MORO und HAMBURGER feststellen, daß trotz reichlicher Verfütterung von Milch an junge Tiere keine Laktosera gewonnen werden können. Es treten anscheinend die spezifischen Gruppen nicht in den Chylusstrom oder das Pfortaderblut über. Als die Autoren die SCHLOSSMANN'sche Angabe nachprüften, konnten sie feststellen, daß es sich nicht um eine Coagulation der Milch, sondern um eine Gerinnung der fibrinogenreichen Hydrocelenflüssigkeit handelte. Die Milch enthält also nur das Fibrinferment, welches die Fibringerinnung in der Hydrocelenflüssigkeit auslöst. Freilich konnte man auch mit erhitzter Milch die Gerinnung herbeiführen. Das würde gegen die Fermentwirkung sprechen, wenn nicht die Autoren die merkwürdige Thatsache festgestellt hätten, daß erhitztes Rinderfibrin auch die Gerinnung herbeiführt.

Daß die spezifischen Eiweißkörper der Milch durch das Erhitzen keineswegs zerstört werden, geht daraus hervor, daß man durch Einspritzen gekochter Milch gleichfalls spezifische Laktosera erhalten kann. Ferner wirken die mit Injektionen von roher Milch gewonnenen Laktosera auch auf gekochte Milch ein. Ebenso behält das Laktoserum trotz längeren Erwärmens seine koagulierenden Eigenschaften. Da SCHÜTZE durch gekochtes Muskeleiweiß Hämolysine erzeugen konnte, so muß man auch hier einige sehr resistente Gruppen im Eiweißmolekül annehmen, die auch in den roten Blutkörperchen vorhanden sein müssen.

Vergleichende Studien über die Gerinnung des Kaseins durch Lab- und Laktoserum stellte P. TH. MÜLLER an. Er fand unter anderem, daß das Laktoserum durch längeres Erwärmen inaktiviert werden kann.

Es gewinnt dadurch die Fähigkeit, die fällende Wirkung neu zugesetzten Laktoserums aufzuheben. Entfernt man das fällende Prinzip des Laktoserums vor dem Erhitzen durch Zusatz von Milch, so treten keine hemmenden Substanzen auf. Also muß die hemmende Substanz aus den Coagulinen oder Präcipitinen durch das Erhitzen entstehen. Erhitztes Laktoserum hindert auch die Wirkung frisch

Digitized by Google

zugesetzten Labfermentes. Das Ferment ist aber nicht zerstört, sondern kommt, wenn man genügende Mengen frischer Milch zusetzt, zur Geltung. Die durch Erhitzen aus den Präcipitinen entstandenen Substanzen wirken also dadurch hemmend auf die Wirkung später zugesetzten frischen Laktoserums und Labfermentes, daß sie sich, wie die Präcipitine des frischen Serums, mit dem Kasein verbinden und dadurch die Einwirkung des Laktoserums oder Labfermentes hindern. Sie selbst wirken aber deshalb nicht mehr coagulierend, weil ihre zymophore Gruppe durch das Erhitzen verändert oder zerstört worden ist. Wie bei den Toxinen Toxoide, bei den Agglutininen Agglutinoide (EISENBERG und VOLK), so entstehen bei den Präcipitinen „Präcipitoide".

Ueber Pflanzeneiweiße liegen folgende Untersuchungen vor. SCHÜTZ konnte nachweisen, daß Injektionen von Pflanzeneiweiß z. B. von Roboraten ein Serum mit spezifischen Coagulinen für Roborate lieferten. In Muskeleiweißlösungen gab das Roboratserum keine Spur von Niederschlag. Also sind tierisches und pflanzliches Eiweiß streng geschieden. Aehnliche Untersuchungen über Pflanzeneiweiße und spezifische Antisera stellte KOWARSKI an. Er konnte feststellen, daß ein mit Weizenalbumosen erzieltes Antiserum auch auf Roggen- und Gerstenalbumosenlösung einwirkte, daß also die Pflanzeneiweiße anscheinend nicht so different sind wie die tierischen.

Was den Ursprung der Koaguline anbetrifft, so hat sich darüber BUCHNER in jüngster Zeit dahin geäußert, daß auch sie von den Leukocyten abstammen. Nachdem er die Beobachtung gemacht hatte, daß das Serum der mit barythaltigem Pepton behandelten Tiere eine besonders starke Ausscheidung von Globuliten, die aus Baryumsulfat bestehen, zur Folge hatte, konnte er weiterhin nachweisen, daß die Entstehung dieses reichlichen Niederschlages auf dem Mehrgehalt an Sulfaten in dem Immunserum beruht. Woher stammen diese Sulfate? BUCHNER's Experimente mit Kapillarröhren beweisen, daß überall dort, wo sich reichlich Leukocyten anhäufen, auch ein massenhafter Niederschlag großer, schön ausgebildeter Globuliten erfolgt. Injizierte er Aleuronat in die Pleurahöhle eines Kaninchens, so erhielt er eine Flüssigkeit, die nach Abzentrifugieren der Zellen eine stärkere Globulitenausfällung ergab, als das Immunserum. Daraus schließt BUCHNER, daß bei Aufnahme und Verdauung des Aleuronats Sulfate gebildet und ausgeschieden werden. BUCHNER stellt sich vor, daß in der gleichen Weise die Immunkörper durch Verdauung der spezifischen Substanzen, Zellen, Bakterien seitens der Leukocyten und Ausscheidung bestimmter Stoffwechselprodukte entstehen,

Digitized by Google

nähert sich also der Auffassung METSCHNIKOFF's, die p. 184 entwickelt ist.

Von Interesse sind auch die Versuche von DELEZENNE aus dem Pasteurinstitut. Normales Tierserum besitzt fast gar keine auflösende Kraft für Gelatine. Spritzt man aber flüssige Gelatine den Tieren ein, so erhält das Serum dieser Tiere sehr bald eine stark verdauende Kraft für Gelatine. Die eingespritzte Gelatine wird von den Leukocyten des Peritoneums aufgenommen, wie man leicht durch Färbung eines Exsudattropfens mit Neutralrot feststellen kann. METSCHNIKOFF glaubt daher auch, daß die Leukocyten die Produktionsstätte des die Gelatine verdauenden Enzyms sind, zumal man aus aseptisch bei diesen Tieren erzeugtem Eiter durch Waschen mit Kochsalzlösung eine die Gelatine schnell verdauende Lösung herstellen kann, die viel stärker wirkt als Eiter nicht behandelter Tiere.

EMMERICH und LOEW stellen sich die Entstehung der Präcipitine in der Art vor, daß racemisch gebaute Substanzen im Tierkörper in die zwei optischen Antipoden zerlegt werden, oder daß z. B. eine linksdrehende Substanz indirekt in eine rechtsdrehende umgewandelt wird, und daß später durch Vereinigung der rechts- und linksdrehenden Modifikationen ein Niederschlag entsteht, die Präcipitation stattfindet. Daß die präcipitierbare Substanz in Cholera- und Typhuskulturfiltraten von der präcipitierenden Substanz des Serums in ähnlicher Weise, wie das Toxin vom Antitoxin gebunden wird, konnte KRAUS zeigen.

Beziehungen der Agglutinine, Coaguline, Antitoxine zu den Eiweißkörpern des normalen Serums.

Sehr sorgfältige Arbeiten über die Beziehungen der Antitoxine, Coaguline, Agglutinine zu den im Serum enthaltenen Eiweißkörpern liegen von JACOBY und PICK vor.

Beide Autoren bedienten sich der Methode der fraktionierten Aussalzung, die sich auch für das Studium der Fermente (HOFMEISTER und seine Schüler) sehr fruchtbar erwiesen hatte. JACOBY konnte das Antiricin ziemlich weit isolieren und durch nachträgliche Verdauung der das Antiricin enthaltenden Eiweißniederschläge mit Trypsin eine weitere Reinigung desselben vornehmen. Diese große Widerstandsfähigkeit des Antiricins gegen Verdauung, gegen 2-stündiges Erhitzen auf 60°, gegen halbstündige Einwirkung von H_2SO_4 und NOH bei 37° etc. ist sehr bemerkenswert. Um die Resistenz gegen das Verdauungsferment zu erklären, nimmt JACOBY an, daß dem

Digitized by Google

Antiricin die Struktur mangelt, damit das Ferment eingreifen kann (s. p. 152).

E. P. PICK hatte umfangreiche Untersuchungen über die verschiedensten Antikörper mit Hilfe der fraktionierten Aussalzung vorgenommen und seine Resultate bestätigen vor allem die pluristische Auffassung von EHRLICH.

Diese Arbeit enthält auch alle wichtigen Litteraturangaben, so daß ich auf sie besonders verweisen möchte.

Zunächst bespricht PICK seine Versuche mit dem Diphtherieantitoxin. Die widersprechenden Resultate früherer Arbeiten über die Beziehung des Diphtherieantitoxins zu den Eiweißkörpern des Blutserums erklärt PICK damit, daß die einzelnen dargestellten Fraktionen nicht den Fällungsgrenzen der vorhandenen Eiweißkörper entsprechen.

Es ließ sich beim antitoxinhaltigen Pferdeserum durch sorgfältige Versuche feststellen, daß das einer Sättigung von 21,5 Proz. Ammoniumsulfat entsprechende Fibrinoglobulin kein Antitoxin enthielt. Desgleichen nicht die zweite bis zu 25,6 Proz. Salzlösung fällbare Globulinmenge. Die dann bis zu einem Salzgehalt von 38 Proz. sich abscheidende Globulinmasse enthielt das Antitoxin, während der übrig bleibende Rest von Albumin nahezu frei davon war. Die beiden in dieser Weise trennbaren Körper, welche gewöhnlich als Globuline zusammengefaßt werden, trennt PICK nach dem Vorgange von HOFMEISTER als Euglobulin (leicht fällbar) und Pseudoglobulin (schwerer fällbar).

Indem PICK nun die Euglobuline und Pseudoglobuline der verschiedenen Immunsera (Pferd, Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen) in Bezug auf ihre antitoxische oder agglutinierende Kraft prüft, kam er zu folgendem überraschenden Ergebnis:

Immunkörper	Fibrinoglobulin	Euglobulin	Pseudoglobulin	Albumin
Diphtherieantitoxin	0	Ziege (Ziegenmilch)	Pferd	0
Tetanusantitoxin	0	Ziege	0	0
Choleralysine PFEIFFER	0	Ziege	0	0
Typhusagglutinine	0	Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen	Pferd	0
Choleraagglutinine	0	Pferd, Ziege	0	0

Zunächst ist die Uebereinstimmung der Fällungsgrenzen der Immunsubstanzen mit den Fällungsgrenzen der einzelnen Eiweiß-

Digitized by Google

körper auffällig. Es ist jedoch nicht angängig, wie PICK weiterhin zeigen konnte, die Immun- und Eiweißkörper zu identifizieren.

Andererseits ist sehr bemerkenswert, daß die gleichen wirksamen Körper in den verschiedenen Sera dem Aussalzungsvermögen gegenüber so große Unterschiede zeigen (z. B. das Diphtherieantitoxin, welches im Ziegenserum dem Euglobulin, im Pferdeserum dem Pseudoglobulin entsprechend ausfällt). Daraus muß man schließen, daß die spezifisch wirksamen Gruppen gleich oder sehr ähnlich, die nicht spezifischen Gruppen aber verschieden gebaut sind. Wenn es sich bei den Antitoxinen und Agglutininen wirklich um Eiweißkörper handeln sollte, so wäre eine solche Verschiedenheit des Aufbaues bei der Verschiedenheit der den einzelnen Tierspezies eigentümlichen Eiweißkörpern, wie sie durch die spezifischen Coaguline nachgewiesen sind, nichts Auffälliges.

Alle Versuche von PICK, die wirksamen Körper eiweißfrei zu erhalten, sind ebenso wie diejenigen früherer Autoren (BRIEGER, COHN, BOER) fehlgeschlagen. Auch Verdauungsversuche führten zu keinem Resultat. „Mit dem völligen Abbau aller genuinen Eiweißkörper scheint auch der Antitoxingehalt völlig vernichtet zu sein.

Als Beweis für die Eiweißnatur der Antitoxine citiert PICK auch die Beobachtung von RANSOM, daß sich das Tetanustoxin nach Einführung in die Blutbahn von Hunden so verhält wie die normalen anorganischen Bestandteile des Blutlymphkreislaufs, das Tetanusantitoxin des Pferdes unter denselben Bedingungen den Proteinstoffen des Blutlymphkreislaufs folgt. Demgemäß müßte man den Antitoxinen mindestens einen colloiden Charakter zuschreiben. Da bei Mischung verschiedener Antitoxinsera (Ziege und Pferd) keine Verschiebung der Fällungsverhältnisse eintritt, so geht daraus hervor, daß die Eiweißkörper in irgend einer bestimmten Verbindung mit den spezifisch wirksamen Gruppen stehen müssen. Ueber die Art der Verbindung läßt sich noch garnichts aussagen.

Die hiermit gezeigte Verschiedenheit des Ziegenantitoxins vom Pferdeantitoxin etc. bestätigt nur die früheren Beobachtungen von TIZZONI und bildet ein Analogon zu der pluristischen Auffassung EHRLICH's. Daß diese Verschiedenheit der Eiweißkörper, mit denen das Antitoxin verknüpft ist, auch eine verschiedene Avidität des letzteren zu den Toxinen bedingen kann, ist sehr wahrscheinlich. So erklärt sich die Thatsache, daß die Antitoxine verschiedener Tierarten sehr ungleich wirksam sind (BEHRING und KITASCHIMA, WASSERMANN).

Digitized by Google

Pick unterzog weiterhin die bei der Coagulation und Agglutination sich abspielenden Vorgänge einer genaueren Untersuchung.

Zunächst suchte er festzustellen, welche aus den Bakterienkulturen zu gewinnenden Körper an der spezifischen Niederschlagsbildung mit Immunserum beteiligt sind.

Es gelang ihm, zwei Körper zu gewinnen, ein durch Alkohol fällbares, aus alten Kulturen gewonnenes Bakteriencoagulin A und ein aus jungen Kulturen durch Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung gewonnenes Coagulin K. Beide Körper erweisen sich chemisch als nicht den eigentlichen Eiweißkörpern (Albumose, Pepton, Nukleoproteid) angehörig, da u. a. die Biuretreaktion völlig fehlte, die Millon'sche Reaktion nur gering oder bei Bakteriencoagulin K meist garnicht eintrat. Die beiden Substanzen sind gegen Erhitzen, Fäulnis, Verdauung, Säure, Alkalien äußerst widerstandsfähig. Das würde mit den von Uhlenhuth gemachten Beobachtungen übereinstimmen, daß monatelang getrocknetes und auch gefaultes Blut dennoch die typische Reaktion im Testserum auszulösen vermag.

Jedes dieser Coaguline ging mit einem besonderen Körper des Immunserums Verbindungen ein, denn man konnte durch Zusatz von A alle durch A fällbaren Körper ausfällen und dennoch trat bei Zusatz von K eine neue Ausfällung ein und umgekehrt.

In derselben Weise ließ sich zeigen, daß die Bakteriencoaguline A und K mit den Bakterienagglutininen nichts zu thun hatten. Mischte man Immunserum mit Typhusbacillenkultur und zentrifugierte die Bakterien ab, so ließ sich in dem Serum die Wirkung des Bakteriencoagulins noch in derselben Stärke wie vor der Agglutination der Bakterien nachweisen.

Es fragt sich nun, welche Eiweißkörper des Immunserums werden durch die beiden Bakteriencoaguline und das Agglutinin beeinflußt. Es wurden die im Typhuspferdeimmunserum vorhandenen 3 Globuline, das Fibrinoglobulin, das Euglobulin, das Pseudoglobulin möglichst rein dargestellt und dann mit ihren Lösungen die Reaktionen mit den Bakteriencoagulinen A und K und dem Bakterienagglutinin angestellt.

Es zeigte sich nun, daß nur die Euglobulinlösungen mit den Bakteriencoagulinen A und K Fällungen gaben, und zwar A mit dem zuerst ausfallenden, K mit dem später ausfallenden Euglobulin. Da nun die auf A und K reagierenden Eiweißkörper durch elektive Fällung von einander getrennt werden können, so ist es klar, daß auch in dem Euglobulin noch 2 ganz verschiedene Eiweißkörper

Digitized by Google

stecken, die als Serumcoagulin A und Serumcoagulin K bezeichnet werden. Da ferner bereits früher gezeigt worden ist, daß nur das Pseudoglobulin die Agglutination herbeiführt, so giebt es 3 verschiedene mit spezifisch wirkenden Gruppen versehene Eiweißkörper im Typhusimmunserum des Pferdes: Typhuscoagulin A, Typhuscoagulin B, Typhusagglutinin.

Durch Erhitzen verliert das Immunserum die Eigenschaft, mit den Bakteriencoagulinen A und K einen Niederschlag zu erzeugen, bewahrt aber seine agglutinierenden Eigenschaften. Ja diese agglutinierenden Eigenschaften können durch das Erhitzen wesentlich erhöht werden.

Auch gegen Fäulnis und schon gegen längeres Stehen sind die durch Aussalzen gewonnenen Coaguline sehr empfindlich, während das Serum selbst seine coagulierenden Eigenschaften sehr gut bewahrt.

Bei der Untersuchung des Typhusimmunserums der Ziege zeigte sich, im Gegensatz zum Pferdeserum, daß alle 3 Antikörper in der Gruppe der Euglobuline enthalten sein müssen.

Die von Pick angestellten Versuche, an Stelle der Bakterienkulturen mit den von ihm dargestellten Bakteriencoagulinen die spezifischen Antikörper zu erzeugen, schlugen fehl.

Die Vielheit der Coaguline, die durch einen Typhusstamm bei ein und demselben Tiere erzeugt wird, läßt darauf schließen, daß verschiedenartige Zellen oder verschiedenartige Molekularverbände ein und derselben Zelle an der Bildung der Antikörper beteiligt sind. Es ist daher wohl verständlich, daß bei Einführung verschiedener Typhusbakterienvarietäten erst recht eine Vielheit von Agglutininen im Serum auftritt (Durham, Walker).

Eine sehr auffällige Erscheinung war, daß beim Erhitzen der Sera nicht nur die Fähigkeit, mit den Bakteriencoagulinen A und B einen Niederschlag zu geben, verloren ging, sondern daß sie die entgegengesetzte Wirkung zeigten, nämlich bei Zusatz von frischem Serum die dann zu erwartende Coagulation zu hemmen. Die coagulinhemmende Substanz gehört der Euglobulinfraktion an, sie entsteht unabhängig von den Serumcoagulinen, sie wirkt direkt auf das neuzugesetzte Serum, nicht auf die Bakteriencoaguline. Pick citiert eine ähnliche Beobachtung über das Auftreten antihämolytischer Stoffe im erwärmten Serum von Müller (s. p. 130).

Schließlich hat Pick noch eine größere Reihe von Versuchen über die Einwirkung verschiedenster Körper, insbesondere der Salze auf das Zusandekommen der Coagulation angestellt. Er konnte,

Digitized by Google

wie BORDET für die Agglutinine bereits gezeigt hatte, so auch für die Wirkung der Coaguline die Notwendigkeit eines bestimmten Salzgehaltes nachweisen, dessen Verminderung oder Ueberschreitung eine Hemmung der Coagulation zur Folge hatte. PICK setzt diese Verhältnisse in Parallele mit den von PAULI gefundenen Thatsachen über die gesetzmäßige Abhängigkeit der Hitzecoagulation von der Einwirkung der Salze. Auf die neueren Arbeiten, welche sich mit der Einwirkung der Salze auf die Agglutination beziehen, ist bereits früher hingewiesen worden.

Die bei der Coagulation entstehenden Niederschläge sind nach PICK Eiweißkörper, „deren hervorstechendstes Merkmal neben dem Fehlen der Kohlehydratgruppe die Unlöslichkeit in Neutralsalzen und Soda und die ungemeine Widerstandsfähigkeit gegenüber verdauenden Fermenten bildet". Da die Substanzmenge des gereinigten Bakteriumcoagulins gegenüber der Masse des entstehenden Niederschlags eine so geringe ist, muß man unter Berücksichtigung aller übrigen Momente „in dem Bakteriencoagulin das chemisch aktive Agens, in dem Serumcoagulin den passiven Komplex, das wesentliche Substrat der Reaktion" suchen.

LINOSSIER und LEMOINE haben die Proportionsverhältnisse zwischen den beiden Substanzen, unter deren Zusammenwirken es zur Niederschlagsbildung kommt, ebenfalls genauer studiert und gleichfalls gefunden, daß z. B. 25 Teile eines aktiven Kaninchenserums durch ein Teil Menschenserum ihrer ganzen präzipitierenden Körper beraubt werden, während 200—300 Teile des aktiven Kaninchenserums nötig waren, um einen Teil Menschenserum seiner auslösenden Eiweißkörper zu berauben. CAMUS bestätigt diese Erscheinungen.

Die Immunisierung mit Toxin-Antitoxingemischen. Wie verläuft der aktive Immunisierungsprozeß gegen Toxine, tierische Zellen etc.?

Wenn in den früheren Ausführungen die gesetzmäßigen Verhältnisse bei der Bindung der Immunkörper mit Toxinen, Zellen, Eiweißkörpern etc. immer wieder betont worden sind, so verdient noch ein Punkt besondere Aufmerksamkeit. Wenn wirklich eine feste Verbindung zwischen den Immunkörpern und den ihnen zugänglichen Elementen statthat, so muß man z. B. mit einem gesättigten Toxin-Antitoxingemisch Tiere nicht mehr immunisieren können. Das traf wohl für viele, aber nicht für alle Fälle zu. Freilich muß man berücksichtigen, daß nicht nur die Toxine, sondern

Digitized by Google

auch die Toxoide und Toxone abgesättigt werden, denn sonst erzielt man doch Immunisierung. Aber selbst völlig gesättigte Toxin-Antitoxingemische können immunisieren, wenn man annimmt, daß gelegentlich im Tierkörper eine geringe Zersetzung des Gemisches stattfindet und diejenigen Toxoide, welche eine sehr geringe Affinität zum Antitoxin besitzen, wieder frei werden und so immunisierend wirken. Dasselbe gilt für die Verbindung von Bakterienleibern mit Agglutininen. (Diesbez. Arbeiten s. bei KRETZ, BABES, REHNS, NEISSER und LUBOWSKI, KRAUS).

Eine solche partielle Sprengung von Immunkörper und Zellen nimmt auch SACHS für diejenigen Fälle an, wo er mit Hilfe von roten Blutkörperchen, die mit dem Immunkörper gesättigt waren, Immunität erzeugte.

PFEIFFER hat allerdings Versuche veröffentlicht, welche eine solche Dissoziation der einmal eingetretenen Verbindung zwischen Immunkörper und Bakterien unmöglich erscheinen lassen und wo dennoch Immunkörperbildung erzielt werden konnte. Nachdem er zunächst festgestellt hatte, daß Choleravibrionen, die in vitro mit Immunserum gesättigt worden waren, nach Injektion in Kaninchen dennoch reichliche Mengen Immunkörper und auch agglutinierende Substanz erzeugten, sucht er den Einwand, daß doch vielleicht die Sättigung der Bacillen im Reagenzglase nicht der im Tierkörper sich abspielenden Verbindung ganz entspräche, dadurch zu entkräften, daß er sich solcher Vibrionensubstanzen bedient, welche im Meerschweinchenperitoneum durch die Wirkung von Choleraserum in den gelösten Zustand übergeführt worden waren. Als Choleraserum wurde das Serum choleraimmuner Kaninchen benutzt, um nur Produkte der eigenen Spezies einzuführen; so war eine nachträgliche Dissoziation durch den Tierkörper eher ausgeschlossen, als bei der Anwendung fremden Serums. Die Versuche ergaben das überraschende Resultat, daß man mit solchen in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens aufgelösten Choleraleibern, die also fest mit der Immunsubstanz verbunden sein mußten, dennoch andere Kaninchen immunisieren kann. Dasselbe findet eigentlich bei jeder Immunisierung schon statt. Auf eine Erklärung dieser Thatsachen geht PFEIFFER vorläufig nicht ein.

Von besonderem Interesse sind aber die weiteren Versuche PFEIFFER's. Filtrate von Cholerabouillonkulturen ergaben einen hohen Immunisierungswert. Spritzte man das Filtrat mit Immunserum gemischt ein, so unterblieb die Immunisierung.

Also hebt das Immunserum die volle Wirkung der gelösten Bakteriensekrete, aber nicht die der gelösten Bakterien selbst auf.

Digitized by Google

Für dieses Verhalten kann es verschiedene Erklärungen geben. Bei der Lösung von Bakterien in der Bauchhöhle partiell immunisierter Tiere oder durch Immunserum in vitro brauchen nicht alle Rezeptoren gebunden zu werden, wenn auch in jeder einzelnen Bakterienzelle soviel Rezeptoren besetzt sind, daß die Lösung des Zellinhaltes durch die Alexine erfolgt. Die frei werdenden Rezeptoren gelangen dann zur Wirkung. Oder es sind nicht alle Sorten von Rezeptoren besetzt worden, weil die entsprechenden Modifikationen von Immunkörpern fehlen, und die unbesetzbaren Rezeptoren werden beim Zerfallen frei. Selbst in dem vom Tier derselben Spezies gewonnenen Immunserum können einige Immunkörper für haptophore Gruppen des Bakteriums fehlen, die in den Zellen der zu immunisierenden Tiere noch passende Rezeptoren finden.

Nimmt man aber an, daß haptophore Gruppen frei werden, so läßt sich ihre immunisierende Wirkung im Beginn der Immunisierung ohne weiteres begreifen.

Ist aber die Immunisierung soweit vorgeschritten, daß große Mengen freier Immunkörper im Blut kursieren, so läßt sich die Wirkung der neu eingeführten haptophoren Gruppen nur schwer verstehen, da sie ja durch die Ambozeptoren schon im Blut gebunden werden. Freilich kann man auch daran denken, daß die im Immunisierungsgeschäft begriffene Zelle, die reichlich mit neuen Rezeptoren besetzt ist, die immunisierenden Substanzen mit größerer Avidität an sich reißt, als es von seiten der frei zirkulierenden Ambozeptoren geschieht. Im nicht immunisierten Körper ist die Avidität der Zellrezeptoren umgekehrt geringer als die der mit dem Heilserum eingeführten Ambozeptoren zu den haptophoren Gruppen der Bakterien.

Aber selbst wenn man annimmt, daß die Bindung der Ambozeptoren und Bakterienprodukte im Blut der partiell immunisierten Tiere stattfindet, so ist zu bedenken, daß zwischen der Menge der im Blut kreisenden Ambozeptoren und den an den Zellen haftenden ein bestimmtes Spannungsverhältnis existieren muß. Denn entleeren wir bei einem immunisierten Tiere große Mengen von ambozeptorenhaltigem Serum, so ersetzt sich dasselbe schnell. Es wird viel mehr Immunkörpersubstanz von den Zellen secerniert, als es in gleicher Zeit der Fall gewesen wäre, wenn keine Entlastung des Blutes vom Immunkörper stattgefunden hätte. Zwischen der im Blut angehäuften und der in den Zellen befindlichen Menge von Immunkörpersekret besteht also ein bestimmtes Verhältnis. Wird das Blut nun statt durch einen Aderlaß durch Bindung zahlreicher freier Ambozeptoren

Digitized by Google

mittelst neuen Bakterienmaterials entlastet, so tritt erhöhte Abstoßung und Bildung neuer Gruppen auf.

Die gleichen Betrachtungen lassen sich für den Immunisierungsprozeß mit den Toxinen durchführen. Für die Annahme, daß bei erneuten Toxininjektionen thatsächlich eine Bindung des im Blut kreisenden Antitoxins stattfindet, sprechen die negativen Schwankungen des Antitoxingehaltes des Serums nach solchen Injektionen (BRIEGER und EHRLICH, SALOMONSEN und MADSEN). Als Gegenstück zu diesen Beobachtungen veröffentlicht BULLOCH interessante Kurven über die Schwankungen des Immunkörpergehaltes der gegen Blutkörperchen immunisierten Tiere nach Einspritzen neuer Blutdosen. Es zeigt sich nach jeder Injektion ein starker Abfall, dann ein Anstieg, bis nach kleineren Schwankungen eine konstante Höhe erreicht ist.

Uebertragung der Antikörper durch die Milch, placentaren Kreislauf etc. auf die Nachkommenschaft.

Zum Schluß seien noch einige Beobachtungen über die Uebertragung der Immunkörper durch die Milch, durch den Placentarkreislauf etc. kurz erwähnt.

EHRLICH konnte bei seinen Versuchstieren den Uebertritt von Tetanusantitoxin in die Milch feststellen. BRIEGER, EHRLICH, COHN, WASSERMANN, SALOMONSEN und MADSEN wiesen das gleiche Verhalten für das Diphtherieantitoxin nach. KRAUS fand Bakterienagglutinine in der Milch der mit Typhusbacillen und Choleravibrionen immunisierten Tiere. ACHARD und WIDAL stellten die Anwesenheit solcher Agglutinine in der Milch der an Typhus erkrankten Wöchnerinnen fest. Die Litteratur über den Uebergang von Typhusagglutininen von der Mutter auf das Kind bringt MAHRT. MORGENROTH fand in der Milch von Ziegen, die mit Lab behandelt worden waren, das Antilab. Der Uebergang der Hämoagglutinine und Hämolysine in die Sekrete ist von verschiedenen Seiten studiert worden. KRAUS konnte feststellen, daß in die Milch der mit Hundeblutkörperchen vorbehandelten Kaninchen spezifische Hämoagglutinine übergehen. Dagegen gelang es ihm nicht, die Anwesenheit von Immunhämolysinen in der Milch nachzuweisen. Dagegen werden nach KRAUS' Untersuchungen Immunhämolysine bereits intrauterin bei den Föten erzeugt, anscheinend durch passive Uebertragung von der Mutter aus, da das hämolytische Vermögen der Sera der jungen Ziegen sehr schnell nach der Geburt abnahm. Das spricht auch dafür, daß mit der Milch kein neues Immunhämolysin auf die Jungen übertragen wird.

Digitized by Google

Auch konnte KRAUS zeigen, daß weder der Immunkörper noch das Addiment in der Milch vorhanden ist, deren isoliertes Vorkommen in der Milch die Unwirksamkeit der letzteren erklärt hätte.

EHRLICH hatte gezeigt, daß durch die Milch immunisierter Tiere die Jungen derselben passiv gegen Toxine immunisiert werden (Abrin-, Ricin-, Tetanustoxinversuche).

Eine derartige passive Uebertragung von Hämolysinen ist nach den oben angeführten Untersuchungen von KRAUS nicht möglich, da ja die Körper nicht in die Milch übertreten.

Anders lag es mit den Agglutininen, die in der Milch immunisierter Tiere nachgewiesen sind. REMMLINGER fand keine Uebertragung von Typhusagglutininen durch Säugung auf die Jungen. WIDAL und SICARD haben positive Erfolge bei Mäusen erzielt.

Die Hämagglutinine werden, wie KRAUS zeigen konnte, nicht auf die Jungen durch Säugen übertragen, obwohl sie in der Milch enthalten sind. Es beruht das nicht etwa auf antiagglutinierenden Eigenschaften des Blutes der Jungen.

MORO fand bei Untersuchung von Säuglingen, daß das Blut der Brustkinder viel stärker baktericid wirkte als das der Flaschenkinder. Nach der Entwöhnung der Brustkinder sinkt das baktericide Vermögen. Unter Berücksichtigung aller Verhältnisse kommt MORO zu dem Schluß, daß die stark baktericide Fähigkeit auf Zufuhr baktericider Substanzen durch die Muttermilch zurückzuführen sei, während diese Schutzstoffe in der erhitzten Kuhmilch zerstört sind. Freilich gelang es ihm nicht, in Kuh- oder Menschenmilch baktericide Substanzen nachzuweisen.

Daß der durch die Vaccine erzielte Schutzkörper weder intrauterin noch durch Säugung von der Mutter auf das Kind übertragen wird, zeigte PALM.

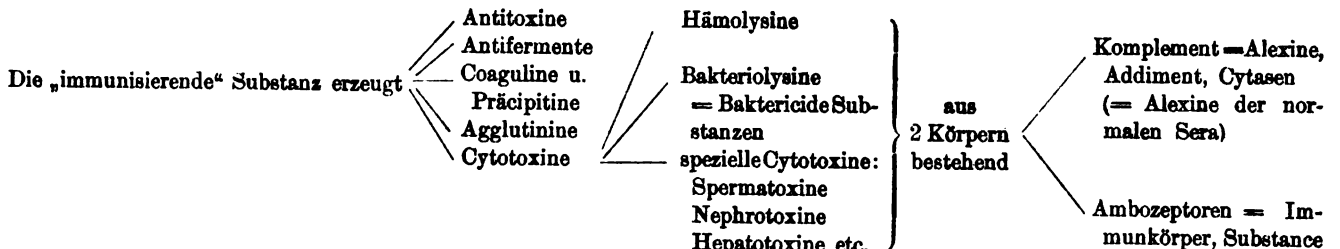
DZIERZGOWSKI immunisierte 2 Hühner gegen Diphtherie. Vor der Behandlung zeigten die Eier keinen Antitoxingehalt, nach der Behandlung fand sich Antitoxin nur im Eigelb. Bei den durch Ausbrüten erhaltenen Jungen war das Antitoxin nur im Blut nachweisbar. Durch die bei der Bebrütung in Wirksamkeit tretenden Enzyme wird das Antitoxin nicht zerstört.

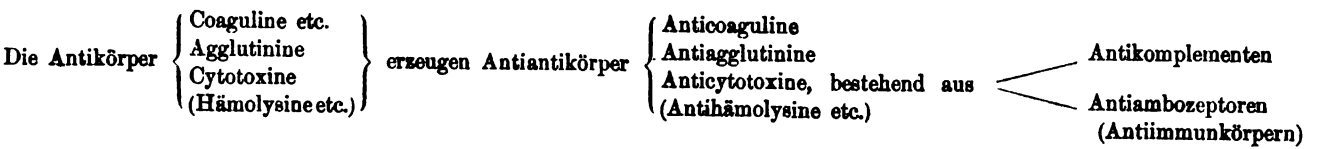
Den Uebergang von Antitoxin in das Eigelb hat auch KLEMPERER bei der Tetanusimmunisierung der Hühner beobachtet.

CHARRIN hat durch Injektion von Diphtherietoxinen in die Föten eines trächtigen Kaninchens den Tod der Mutter an typischer Diphtherieintoxikation (Nebennierenveränderungen) erzielt.

Digitized by Google

Terminologie und Synonyma.





Digitized by Google

Litteratur.

Abba, Fr., Ueber die Dauer des toxischen und antitoxischen Vermögens bei Diphtherietoxinen u. Antitoxinen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 21, p. 934.

Abel, Ueber die Schutzkraft des Blutserums an Diphtherierekonvalescenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebacillenkulturen und Diphtheriebacillengift bei Meerschweinchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895, p. 36.

Achalme, P., Recherches sur les propriétés pathogènes de la trypsine et le pouvoir antitryptique du sérum des cobrayes neufs et immunisés. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 737.

Almquist, E., Phagocytose. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899, p. 507.

Altobelli, A. u. Memmo, G., Ueber die Erscheinungen der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Originale, 1902, p. 221.

Amat, Ch., Le traitement du cancer par les toxines, par les sérums, par les composés chimiques. Bull. de Thér., T. 137, 1899, p. 42.

Andreini, Alfredo, Beitrag zum Studium der basischen Produkte des Diplococcus pneumoniae. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 16, 17, p. 678, 736.

Arloing, S., Observations et remarques sur le pouvoir bactéricide et la substance bactéricide du sérum sanguin. C. r. de séances de l'Académie des Sciences, T. 122, 1896, p. 1388.

— Distribution de la matière agglutinante des microbes dans le sang et quelques autres humeurs de l'organisme. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1897, p. 104.

— L'agglutination du bacille de la tuberculose vrai. C. r. de l'Acad. des Sciences, T. 126, 1898, p. 1398.

*— Sur le mécanisme de l'agglutination des microbes par des sérums normaux ou immunisés. Cinquante de la Soc. de Biol., 1899.

— Etude sur le sérum antidiphthérique et son action antitoxique. Archives internat. d. Pharmacodynamie, T. 5, 1899, p. 437.

— et Nicolaus, Nouveaux essais sur la production rapide de l'antitoxine diphthérique par association du sérum antidiphtérique à la toxine. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1900, Janv., p 67.

— et Descos, Influence des toxones de la tuberculine sur le développement de la tuberculose expérimentale. C. r. d. l. Soc. de Biologie, 18. Janv. 1902.

Arloing, F., De la propriété chimiotaxique du sérum immunisant contre le charbon symptomatique et de sa neutralisation par l'acide lactique, C. r. d. l. Soc. de Biol., 1901, p. 625.

d'Arsonval et Charrin, Action des courants à haute fréquence sur les toxines bactériennes. C. r. de l'Acad. de Sciences, T. 122, 1896, p. 280.

Arthus, M. et Vansteenberghe, P., Un procédé nouveau d'obtention et de conservation d'un sérum précipitant le sérum du sang humain. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1 mars, 1902, p. 251.

Asakawa, N., Die Basis der natürlichen Immunität des Huhnes gegen Tetanus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898, p. 166, 284.

Digitized by Google

*Ascarelli, A., Ricerche su alcune proprietà dei sieri emolitici. Policlin., Vol. 8, p. 183.
*Ascoli, M., Isoagglutinazione ed isolisine dei sieri di sangue umani. Clinica medica, 1901, No. 1, p. 43.
— Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera. Münchner mediz. Wochenschr., 1901, No. 31, p. 1239.
— u. Riva, Ueber die Bildungsstätte der Lysine. Münchner mediz. Wochenschr., 1901, No. 34, p. 1343.
— Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiß. Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 10, p. 398.
Austin, A. E., and Coriat, J. H., Toxins from a chemical and pathogenic standpoint. Med. News., Vol. 76, 1900, p. 488.
Babes, Sur la vaccination per les toxines latentes (contrebelancés par des antitoxines sanguines). Bullet. de l'Acad. de méd. Paris, T. 34, 1895, p. 216.
*Badano, T., Contributo allo studio della tossicità del siero, degli essudati e dei trasudati, in rapporto a diversi stati morbosi et alla influenza di mezzi terapeutici. Gazz. degli Osped., Vol. 21, 1900, No. 33, p. 337.
*Baiardi, Annali d'Igiene sperimentale, Fasc. 3, 1901.
Bail, O., Ueber leukocide Substanzen in den Stoffwechselprodukten des Staphyl. pyog. aureus. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 30, 1897, p. 348; Bd. 32, 1898, p. 133.
— Ueber das Freiwerden der baktericiden Leukocytenstoffe. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 34, 1897, No. 41, p. 887.
— Ueber die Inaktivierbarkeit leukocytenreicher Exsudate. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 22, p. 481.
— Schutzstoffe gegen Staphylokokkeninfektion. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 42, p. 921.
— Untersuchungen über die Beeinflussung der Serumalexine durch Bakterien. Arch. f. Hyg., Bd. 35, 1899, p. 284.
— Vergleichende Untersuchungen über die milzbrandfeindlichen Eigenschaften im Organismus des Hundes und Kaninchens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, No. 1, 1900.
— Weitere Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften des Hundeorganismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, No. 14, 15, 1900.
— Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prager med. Wochenschr., 1901, p. 85, 137, 385.
*— Versuche über Typhusagglutine und -Präcipitine. Arch. f. Hyg., Bd. 42, 1902, Heft 4, p. 307.
Barbacci, O, Summarischer Bericht über die wichtigsten italienischen Arbeiten auf dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Centralbl. f. allg. Path., 1897—1900.
Bard, L., De l'hématolyse dans les liquides hémorrhagiques d'origine cancéreuse. Semaine médic., T. 21, No. 26, p. 201.
Baron, P., et Castaigne, P., Etude de la pathogénie de l'éclampsie puerpérale; étude expériméntale du passage des substances toxiques du foetus à la mère. Arch. de méd. expérim., T. 10, 1898, p. 693.
Bashford, E. F., Ueber Blutimmunität. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 8, 1901, p. 101; T. 9, 1901, p. 451.

Digitized by Google

Baumgarten, P., Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Berl. klin. Wochenschr., 1899, No. 41, p. 893.
— Zur Lehre von den natürlichen Schutzmitteln des Organismus gegenüber Infektionen. Berl. klin. Wochenschr., 1900, No. 7, 8, 9, p. 133 etc.
— Die Hämolysine (Ehrlich) vom Gesichtspunkte osmotischer Störungen betrachtet. Festschr. f. Jaffé, 1901, p. 277.
— Mikroskopische Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 50, p. 1240.
Beck, M., u. Rabinowitsch, L., Ueber den Wert und die Bedeutung der Arloing-Courmont'schen Serumreaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 205. (Litt.)
Béclère, Chambon et Ménard, Le pouvoir antivirulent du sérum de l'homme et des animaux immunisés contre l'infection vaccinale ou variolique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 81.
Behring, E., Untersuchungen über das Zustandekommen von Diphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr., 1890.
— u. Kitasato, Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr., 1890.
— u. Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1890; p. 412, Bd. 9, p. 95.
— Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie I. u. II. Leipzig, Thieme, 1892.
— u. Wernicke, Ueber Immunisierung u. Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892, p. 10.
— Ueber Immunisierung und Heilung von Versuchstieren beim Tetanus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892, p. 45.
— u. Knorr, Ueber den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusserums bei weißen Mäusen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893, p. 407.
— u. Ransom, Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschrift, 1895.
— Antitoxintherapeutische Probleme. Fortschritte d. Medizin, Bd. 15, 1897, p. 1.
— Ueber Infektionsgifte. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 36, p. 565.
— u. Ransom, Ueber Tetanusgifte und Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 12, p. 181.
— Ueber Heilprinzipien, insbesondere über das ätiologische und das isopathische Heilprinzip. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 5, p. 65.
— Thatsächliches, Historisches und Theoretisches aus der Lehre von der Giftimmunität. Deutsche med. Wochenschr., 1898, p. 661. Bemerk. zu diesem Aufsatz von Gottstein u. Schleich, ibid. p. 739.
— Ueber die Beziehungen der Blutantitoxine zu den zugehörigen Infektionsgiften. Deutsche med. Wochenschr., 1899, No. 1, p. 3.
— Ueber die specifischen giftigen Eigenschaften der Tuberkulinsäure. Berl. klin. Wochenschr., 1899, No. 25.
— Ueber Tetanusgiftmodifikationen. Fortschritte d. Med., Bd. 17, 1899, No. 21, p. 501.

Digitized by Google

Behring, E., Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, 1899. Einzelne Abteilung aus dem Lehrbuch der Allgem. Therapie u. d. therapeut. Methodik von Eulenburg u. Samuel.
— Ueber die quantitativen Bildungsverhältnisse zwischen Tetanusgift und Tetanusantitoxin im lebenden Meerschweinchenkörper. Fortschr. d. Med., Bd. 17, 1899, p. 521.
— Wertbestimmung und Verwendung des Tetanusantitoxins in der menschenärztlichen und tierärztlichen Praxis. Deutsche med. Wochenschrift, 1900, p. 29.
— u. Kitashima, Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 6, p. 157.
— Die Serumtherapie in der Heilkunde und Heilkunst. Nordiskt Mediciniskt Arkiv, Bd. 34, 1901, Afd, II, Heft 4, No. 18.
Belfanti, S., et Carbone, T., Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. Giornale della R. Accad. di Med. die Torino, 15. luglio 1898, Anno 61, p. 321.
*Bendivegna, A., u. Carini, F., Il potere battericida è l'alcalinita del sangue nella leucocitosi da intossicazione par veneni minerali. Lo Sperimentale, Vol. 54, 1900, Fasc. 5, p. 490.
Bensaude, R., Le phénomène de l'agglutination des microbes. Paris, Charrè et Naud, 1897. (Litt.)
Besanzon et Griffon, Étude de la réaction agglutinante dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, No. 7, p. 449.
Besredka, M., Immunité vis-à-vis de l'arsenic. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, p. 49, 203, 465.
— et Metchnikoff, Recherches sur l'action de l'hématoxine sur l'homme. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 402.
— La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, No. 6, p. 390.
— Immunité dans l'infection typhique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 209.
— Les antihémolysines naturelles. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 785.
— Hémolysine streptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 880.
Bierry, Recherches sur les injections de sang et de sérum cytotoxiques en chien. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1901, p. 839.
Bigart et Bernard, Sérum surrénotoxique. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1901, p. 161.
Billinger, O., Winterschlaf und Infektion. Wiener klin. Rundschau, 1896, No. 45.
Bissérié, Sérum agglutinant des levures. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1901, p. 199.
Bitter, Ueber die bakterienfeindlichen Stoffe tierischer Organe. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1891, p. 328.
Blumenthal, F., Ueber die Veränderungen des Tetanusgiftes im Tierkörper und seine Beziehungen zum Antitoxin. Deutsche med. Wochenschrift, 1898, No. 12, p. 185.

Digitized by Google

Blumenthal u. Jacob, P., Zur Serumtherapie des Tetanus. Berl. klin. Wochenschrift, 1898, p. 1079.
Blumreich u. Jacoby, Ueber die Bedeutung der Milz bei künstlicher und natürlicher Infektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 1898, p. 419.
Boer u. Brieger, Ueber Antitoxine und Toxine. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896, p. 259.
Bohland, K., Ueber die chemotaktische Wirkung der Toxine des Bact. typhi und des Bact. coli commune auf die Leukocyten. Centralbl. f. inn. Med., Bd. 20, 1899, No. 17, p. 409.
Bolton, The significance of the typhoid serum reaction in the offspring of patients suffering from enteric fever. Journal of Path. and Bact., Vol. 7, 1901, p. 137.
*Bongiovanni, A., Azione emolitica ed agglutinante comparativa in vivo ed in vitro. Rif. medica, Vol. 17, 1901, p. 326.
Bonhoff, Untersuchungen über intraperitoneale Cholerainfektion und und Choleraimmunität. Arch. f. Hyg., Bd. 22, 1895, p. 28.
Bordet, J., Contribution à l'étude du sérum chez les animaux vaccinés. Ann. de la Soc. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, T. 4, 1895, p. 455.
— Mode d'action des sérums préventifs. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, 1895, p. 193.
— Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 9, 1895, p. 462.
— Sérum antistreptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 177.
— Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 688.
— Le mécanisme de l'agglutination. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 225.
— Agglutination et dissolution des globules rouges. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 273.
— Les sérums hémolytiques, leur antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 257.
— et Gengou, O., Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulantes. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 129.
— — Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 289.
— Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 303.
Bomstein, Ueber die antitoxische Kraft des Centralnervensystems. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 14, p. 584.
— Ueber das Schicksal der Diphtherietoxine im Tierorganismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 18, p. 785.
— Ueber die Verhältnisse zwischen dem Diphtherietoxin und Antitoxin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898, No. 25, p. 963.
Borsaert, Agglutination des microbes. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 857.

Digitized by Google

Bose, J., Considération sur le mécanisme de l'immunité. Arch. de Phys., T. 10, 1898, No. 1, p. 72.
Bredig, Georg, Anorganische Fermente. Habilit.-Schrift, Leipzig 1901.
Brieger u. Ehrlich, Ueber Uebertragung von Immunität durch Milch. Dtsch. med. Wochenschr., 1892, No. 18, p. 393.
— — Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisierter Tiere. Ztschr. f. Hygiene, Bd. 13, 1893, p. 336.
— Kitasato u. Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Ztschr. f. Hygiene, Bd. 12, 1892, p. 137 u. 254.
— u. Cohn, Beiträge zur Konzentrierung der gegen Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus der Milch. Ztschr. f. Hygiene, Bd. 15, 1893, p. 439.
— Weitere Erfahrungen über Bakteriengift. Ztschr. f. Hygiene, Bd. 19, 1895, p. 101.
— u. Boer, Ueber die Toxine der Diphtherie und des Tetanus. Dtsch. med. Wochenschr., 1896, No. 43, p. 783.
— — Ueber Antitoxine und Toxine. Ztschr. f. Hygiene, Bd. 21, 1896, p. 259.
— u. Uhlenhuth, Ueber Blut und Organgifte. Dtsch. med. Wochenschr., 1898, No. 10 u. 11, p. 163 u. 179.
Briot, A., Étude sur la présure et l'antiprésure. Thèse de la Faculté des sciences de Paris, Sceaux 1900.
Brodie, T. G., The physiological action of diphtheria toxin. Brit. med. Journ., nov. 4, 1899, p. 1282.
Brouha, Sur les propriétés du sérum des cancereux au point de vue des anticorps des levures. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 945.
Brunner, G., Beitrag zur Immunitätslehre. Fortschr. d. Med., Bd. 17, 1899, p. 1.
— Recherches sur l'action des poisons bactériens et végétaux. I. Sur la prétendue action zymotique des toxines. Arch. des Sc. biol. de St. Pétersbourg, T. 6, 1898, p. 189.
Brunton, L., On a possible cause of elumping in bacilli and formation of rouleaux by erythrocytes. Journ. of Pathology, Vol. 7, 1901, No. 1, p. 53.
Buchner, Eduard, Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. Chemische Beitr., Bd. 30, Heft 1, p. 117, 1110; Heft 3, p. 2668; Bd. 31, Heft 1, p. 209, 1084, 1090; Heft 2, p. 1531.
Buchner, Hans. Ueber bakterientötende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 1889, p. 817; Bd. 6, 1889, p. 1.
— Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und des Blutserums. Arch. f. Hyg., Bd. 10, 1890, p. 84, 101, 121, 149.
— Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr., 1890, p. 1084.
— Tuberkulinreaktion durch Proteine nicht specifischer Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1891, p. 841.
— Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutserums. Arch. f. Hyg., Bd. 17, 1892, p. 112.

Digitized by Google

Buchner, Hans. Ueber den Einfluß der Neutralsalze auf Serumalexine, Enzyme, Toxalbumine, Blutkörperchen und Milzbrandsporen. Arch. f. Hyg., Bd. 17, 1892, p. 138.
— Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. Münch. med. Wochenschr., 1893, p. 449.
— Beruht die Wirkung des Behring'schen Heilserums auf Giftzerstörung? Deutsche med. Wochenschr., 1894, p. 251.
— Die neuen Gesichtspunkte in der Immunitätsfrage. Fischer's mediz. Buchhandlung H. Kornfeld, Berlin 1894.
— Die Bedeutung der aktiven löslichen Zellprodukte für den Chemismus der Zelle. Münch. med. Wochenschr., 1897, p. 299.
— Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Münch. med. Wochenschr., 1897, p. 1343.
— Ueber die Phagocytentheorie. Münch. med. Wochenschr., Bd. 44, 1897, No. 47, p. 1320.
— Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmaßregeln. Penzoldt-Stintzing, Handbuch der speciellen Therapie, Bd. 1, Jena 1898.
— Natürliche Schutzeinrichtungen des Organismus und deren Beeinflussung zum Zwecke der Abwehr von Infektionsprozessen. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 40, p. 1261, 1301.
— Zur Lehre von der natürlichen Immunität. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 43, p. 1418.
— Zur Kenntnis der Alexine, sowie der specifisch baktericiden und specifisch hämolytischen Wirkungen. Münch. med. Wochenschr., Bd. 47, 1900, No. 9, p. 277.
— Immunität. Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 35, p. 1193.
— Sind die Alexine einfache oder komplexe Körper? Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 23, p. 854.
— u. Geret, L., Ueber ein krystallinisches Immunisierungsprodukt. Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 1163 u. 1275.
Buffa, E., La résistance des globules rouges du sang. — Une nouvelle méthode pour la mesurer. Arch. internat. de Pharmacodyn., T. 8, 1901, p. 291.
Bulloch, W. u. Hunter, Ueber Pyocyanolysin, eine hämolytische Substanz in Kulturen des Bact. pyocyaneum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 25, p. 865.
— Ueber die Beziehungen zwischen Hämolysis und Bakteriolysis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, No. 18, p. 725.
Cabot, R. C., The serum diagnosis of disease. London, Longmans, Green and Co., 1899.
Calmette, A., L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. C. r. de la Soc. de Biol., 1894, p. 120.
— Au sujet de l'attenuation des venins par le chauffage et de l'immunisation des animaux contre l'envenimation. Ibid., p. 204.
— Contribution à l'étude du venin des serpents. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 8, 1894, p. 275.
— Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 9, 1895, p. 225.

Digitized by Google

Calmette, A., Venin et sérum antivenimeux. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 214.
— L'immunisation contre les venins. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 343.
— Le venin des serpents, Paris 1896, p. 58.
— Sur le mécanisme de l'immunisation contre les venins. La Presse médicale, 16. Avril 1898, p. 191.
*— Sur le mécanisme de l'immunité contre les alcaloides. Cinquante de la Soc. de Biol., Paris 1899, Masson et Co., p. 202.
Camus, L. et Gley, Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille. Contribution à l'étude de l'immunité naturelle et acquise. Arch. internat. de Pharmacodynam., T. 5, 1899, p. 247.
— — Nouvelles recherches sur l'immunité contre le sérum d'anguille. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 779.
— et Pagniez, Action globulicide de certaines urines et de quelques liquides de l'organisme. C. r. de la Soc. de Biol., 1900, 20. oct., p. 858.
— — Influence de l'alcalinité et de l'acidité sur le pouvoir globulicide des urines. Ibid., 1900, 17. nov., p. 975.
— — Variabilité de l'alexine dans les sérums pathologiques. Existence d'une substance anti-hémolysante dans le sérum humain. C. r. de la Soc. de Biol., 6. juillet 1901.
— Recherches sur la fibrinolyse. C. r. de l'Acad. des Sciences, T. 132, 1901, p. 215.
— et Pagniez, D'un pouvoir agglutinant de certains sérums humains pour les globules rouges de l'homme. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, 2. mars, p. 242.
— — Action globulicide des Urines. Hémoglobinurie d'origine urinaire. Journ. de Physiol. et Path. gén., T. 3, 1901, p. 592.
— — Au sujet d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. C. r. de la Soc. de Biol., 6. juillet 1901.
— et Gley, E., A propos de l'existence dans un sérum sanguin, d'une action antagoniste de l'action hémalytique. C. r. de la Soc. de Biol., 6. juillet 1901.
— Spécificité et condition d'action des précipitines. C. r. de la Soc. de Biol., 1. févr. 1902.
Cantacuzène, J., Nouvelles recherches sur le mode de déstruction des vibrions dans l'organisme. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 273.
— Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges, provoquées chez le lapin par les injections de sérums hémolytiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 378.
Carnot, P. et Fournier, L., Recherches sur le pneumocoque et ses toxines. Arch. de Méd. expérim., T. 12, 1900, p. 357.
— et Chassevant, Des conditions de fixation de la pepsine sur les albuminoides. C. r. de la Soc. de Biol. Paris, 28. déc. 1901.
Carrara, M., Zur Lehre von der Entgiftung. Ein Beitrag zur Lehre von der natürlichen Immunität. Centralbl. f. innere Med., Bd. 22, 1901, No. 20, p. 479.

Digitized by Google

Carré et Vallée, Sur les substances toxiques des sérums normaux. C. r. de la Soc. de Biol., T. 54, 7. févr. 1902, No. 4.
Carrière, Étude expérim. sur le sort des toxines et des antitoxines introduites dans le tube digestif des animaux. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, Mai 1899, p. 435.
Castellani, A., On haemolysis produced by certain bacteria. The Lancet, 15. Febr. 1902, p. 440.
*— Ueber das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 381.
*Ceconi, A., Le citotossine. Gazz. degli Osped., T. 22, 1901, No. 21.
Charcot, J. B., Quelques faits relatifs à des recherches sur la sérothérapie du cancer. C. r. de la Soc. de Biol., 11. jan. 1902.
Charrin et Roger, Note sur le développment des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. C. r. de l'Acad. des Sciences, T. 109, 1889, p. 710.
— et Levaditi, Modifications des toxines introduites dans le tube digestif. Gaz. des Hôp., 1899, No. 20, p. 179.
— — Action du pancréas sur la toxine diphtérique. Gaz. des Hôp., 1899, p. 371.
— Transmission des toxines du foetus à la mère. Arch. de Physiol., 1898, No. 10, p. 703.
*Chatenay, Les réactions leucocytaires vis à vis des certaines toxines, Paris 1894.
Christmas, J. de, Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 331.
Ciechanowski, Neuere allgemeine pathologische Arbeiten aus der polnischen Litteratur. Centralbl. f. allgem. Path. etc., Bd. 12, 1901, No. 4.
Cobbett, L. u. Kanthack, H., Ueber das Schicksal des Diphtherietoxins im Tierorganismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898, p. 129.
— A preliminary note on the occasional toxic action of horse serum on the guinea-pig. Journ. of Phys., Vol. 24, 13. May 1899, No. 3 u. 4, p. XXIX.
Cobbett, L., Der Einfluß des Filtrierens auf das Diphtherieantitoxin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898, p. 386 u. 415.
— The nature and the action of antitoxine. Journ. of Path., Vol. 6, 1899, p. 193.
— The origin of antitoxin. It is present in the blood of some normal animals? Lancet, Aug. 5, 1899, p. 332.
— Enthält das normale Pferdeserum Diphtherieantitoxin? Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899, p. 548.
Conradi, H., Zur Frage der Toxinbildung bei den Milzbrandbakterien. Ztschr. f. Hyg., Bd. 31, No. 2, 1899, p. 287.
— Baktericidie und Milzbrandinfektion. Ztschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900, p. 185.
— Ueber die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung. Beitr. zur chem. Physiol. u. Path., Bd. 1, 1901, p. 136.
— Ueber die Bildung baktericider Stoffe bei der Autolyse. ibid. Bd. 1, Heft 5 u. 6, 1901, p. 193.

Digitized by Google

Courmont, J., et Doyon, M., Mécanisme de production des contractures du tétanos. Arch. de Phys., T. 5, 1893, p. 64.
— — La substance toxique qui encendre le tétanos résulte de l'action sur l'organisme recepteur d'un ferment soluble fabriqué par le bacille de Nicolaier. C. r. d. l. Soc. d. Biol., sér. 5, T. 5, 11. mars 1893, p. 294.
— — Tétanos de la grenouille et conditions de température ambiante nécessaire à son apparition. C. r. d. l. Soc. Biol., 1893, p. 618.
*— et Cade, Transmission de la substance agglutinante du bacille d'Ebberth par l'allaitement. Lyon méd., T. 92, Sept. 1899, p. 5.
— et Doyon, Le tissu des centres nerveux de la grenouille ne neutralise pas les effets de la toxine tétanique. C. r. d. l. Soc. d. Biol., Sér. 10 T. 5, 1898, p. 602.
— et Duffou, Du rôle de la rate dans les infections; étude expérimentale des effets de la splénectomie au point de vue de la lutte de l'organisme contre diverses malad. infect. Arch. de Méd. expér., T. 10, 1898, p. 431.
— et Jullien, De l'agglutination du bacille de Nicolaier par le sérum d'animaux normaux, tétaniques ou immunisés. Arch. de Méd. expérim., T. 11, 1899, p. 54.
— et Doyon, Le tétanos, Paris 1899, p. 25.
Courmont, Paul, Sur la toxicité des exsudats pathologiques des séreuses. Arch. intern. de Pharmacod., T. 7, 1900, p. 281.
— L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. Arch. de Méd. expérim., T. 12, p. 697.
— — Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques. La semaine médicale, 1897, p. 105.
Creite, Versuche über die Wirkung des Serumeiweißes nach Injektionen in das Blut. Ztschr. f. rationelle Med., Bd. 36, 1869, p. 107.
Czyhlarz, E. von, u. Donath, J., Ein Beitrag zur Lehre von der Entgiftung. Centralbl. f. innere Med., Bd. 21, No. 13, 1900.
— — Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entgiftung. Ztschr. f. Heilk., Bd. 22, 1901, p. 1.
Danysz, J., Contribution à l'étude de l'action de la toxine tétanique sur le tissu nerveux. Ann. de la Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 156.
— Constitution des toxines. Ibid. T. 13, 1899, p. 581.
— Contribution à l'étude de l'immunité, propriétés des mélanges des toxines avec leurs antitoxines, constitution des toxines. Ibid. T. 13, Juillet 1899, p. 581.
Daremberg, De l'action destructive du sérum du sang. Arch. de Méd. expérim., T. 3, 1891, p. 720.
Daübler, C., Ueber die baktericide Kraft der Leukocytenstoffe verschiedener Tierspecies und ihr Verhältnis zu den baktericiden Stoffen des Blutserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899, p. 129 u. 181.
Decroly, O., Sur la disparition de la toxine diphtérique injectée dans le sang. Arch. internat. de Pharmacodyn., T. 3, 1897, p. 61.
— Étude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale. Ibid. T. 4, 1898, p. 385.

Digitized by Google

Decroly, O. et Rousse, J., Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intravéneuse de venin, toxine et antitoxine. Arch. internat. de Pharmacodyn., T. 6, 1899, p. 211.

Delezenne, C., Action du sérum d'anguille et des extraits d'organes sur la coagulation du sang. Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de sérum d'anguille ou d'extraits d'organes à travers le foie. Arch. de Phys., T. 29, 1897, p. 646.

— Action leucocytique des agents anticoagulants du group de la peptone. ibid. T. 30, 1898, p. 508.

*— Nouvelles recherches sur le mécanisme d'action des agents anticoagulants du groupe de la peptone. Travaux de Phys. de Montpellier, 1898, p. 284.

— Rôle respectiv du foie et des leucocytes dans l'action anticoagulante du groupe de la peptone. Arch. de Phys., 1898, p. 568.

— Sérum antihépatique. C. r. des séanc. de l'Acad. des Sciences, T. 131, 1900, p. 427.

— Sérum névrotoxique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 686.

— L'énterokinase et l'action favorisante du suc intestinal sur la trypsine dans la série des vertébrés. Discussion: P. Carnot et Linossier. C. r. de la Soc. de Biol. Paris, 28. déc. 1901, p. 1161 et 1164.

— Sur la distribution et l'origine de l'entérokynese. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 8 mars, 1902.

— Sur la présence dans les leucocytes et les ganglions lymphatiques d'une diastase favorisante la digestion tryptique des matières albuminoides. Ibid.

Denys, J., et Kaisin, A., Le pouvoir bactéricide du sang. La Cellule, T. 9, 1893, p. 337.

— et Leclef, J., Sur le méchanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. La Cellule, T. 11, 1895, p. 175.

— et Velde, H. van de, Sur la production d'une antileucocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylococque pyogène. La Cellule, T. 11, 1896, p. 359.

— — Contribution à l'immunisation des lapins contre le staphylocoque et le streptocoque pyogènes. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, 1896, p. 580.

*Deutsch, L., Ueber den gegenwärtigen Stand der Lehre von der bakteriellen Immunität, mit spec. Berücksichtigung der Typhusimmunität. Wiener med. Presse, 1899, No.. 41—45, 47, 49.

— Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 689.

— Zur Frage der Agglutininbildung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 2, p. 45.

— Le diagnostic des taches de sang par les sérums hémolytiques Bordet. 13. Congrès internat. de Méd., Paris 1900, Sect. de Méd. légale, 8. août 1900, p. 121.

— Die forensische Serumdiagnose des Blutes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, p. 661.

*Dietrich, A., Theoretische Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen über Diphtherieheilserum. Württemb. Korresp.-Bl., 1899, p. 61.

Digitized by Google

Dietrich, A., Beruht die bakterienvernichtende Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte nach den von Emmerich und Löw dafür angeführten Beweisen auf proteolytischen Enzymen (Nucleosen)? Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakt. (Baumgarten), Bd. 3, p. 345.
— Sind alle Einwände gegen die Natur und Wirkungsweise der sog. Nucleasen widerlegt? Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 31, 1902, p. 165.
*Dieudonné, A., Ueber die Vererbung der Agglutinine bei choleraimmunisierten Meerschweinchen. Würzb. Festschr. d. phys.-med. Ges., 1899, p. 43.
— Schutzimpfung und Serumtherapie, zusammenfassende Uebersicht über die Immunitätslehre, Leipzig, Barth, 1900.
— Immunität und Immunisierung. Würzb. Abhandl., Bd. 1, No. 3, p. 197—218.
— Beiträge zum biologischen Nachweis von Menschenblut. Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 14, p. 533.
Discussion on the agglutinating or sedimentating properties of serums and their relation to immunity. Brit. med. Journ., Sept. 3, 1898, p. 588.
Diskussion zu Gruber's Vortrag: Zur Theorie der Antikörper. Wien. klin. Wochenschr., 1901, p. 1190, 1214, 1244, 1272.
Diskussion zu Ehrlich's Vortrag: „Die Seitenkettentheorie und ihre Gegner" (Blumenthal, Wassermann). Deutsche med. Wochenschr., 1902, Vereinsbeil. No. 3, p. 17.
Dominici, Polynucléaires et macrophages. Arch. de Méd. expérim., T. 14, Jan. 1902, p. 1.
Dönitz, W., Ueber das Antitoxin des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr., 1897, No. 27, p. 428.
— Bericht über die Thätigkeit des kgl. Instituts für Serumforschung und Serumprüfung zu Steglitz, Juni 1896 bis Sept. 1899. Klin. Jahrb., Bd. 7, Heft 4, p. 359.
— Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. Arch. de Pharmacod., 1899, T. 5, p. 425.
Donath, J., Zur Kenntnis der agglutinierenden Fähigkeiten des menschlichen Blutes. Wiener klin. Wochenschr., 1900, p. 497.
— u. Landsteiner, K., Ueber antilytische Sera. Ibid. 1901, No. 30, p. 713.
*Drago, Salvatore, Contributo allo studio dell' immunità con speciale riguardo ad alcuni fattori che influenzano il potere battericida del sangue. Rif. med., T. 14, 1898, No. 175.
Dreyer, G., Ueber die Grenzen der Wirkung des Diphtherieheilserums gegenüber den Toxonen des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 268.
— u. Madsen, Th., Ueber Immunisierung mit den Toxonen des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 250.
Ducleaux, Traité de microbiologie, T. 2, 1899.
v. Dungern, Diagnostische Serumreaktionen. Münch. med. Wochenschr., 6. Sept. 1898, p. 1157.
— Globulicide Wirkungen des tierischen Organismus. Ibid. 1899, No. 13, 14, p. 405, 449.

Digitized by Google

v. Dungern, Specifisches Immunserum gegen Epithel. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 38, p. 1228.
— Beiträge zur Immunitätslehre. Ibid. 1900, No. 20 u. 28, p. 677 u. 962.
Durham, The mechanism of reaction to peritoneal infection. Journ. of Path., Vol. 4, 1897, p. 338.
— Some theoretical Considerations upon the Nature of Agglutinine together with further Observations upon Bac. typhi abdom., Bac. enterit., Bac. coli comm., Bac. lactis aerog. and some other Bacilli of allied character. Journ. of experim. Med., Vol. 5, 1901, p. 353.
Dzierzgowski, S. K., Sur la question des rapports entre le sérum antidiphthéritique et la toxine diphthéritique. Arch. d. Soc. biol. de St. Pétersb., T. 6, 1898, p. 349; Arch. internat. de Pharmacod., T. 5, 1899, Heft 1/2, p. 1.
— Ein Beitrag zur Frage der Vererbung der künstlichen Diphtherieimmunität. Gaz. lekarska, 1901, p. 15 u. 16; Ref. im Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 263.
*Ehrlich, P., Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885.
— Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin, II. Ueber Abrin. Deutsche med. Wochenschr., 1891.
— Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892, p. 183.
— u. Hübener, Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894, p. 51.
— u. Wassermann, Ueber die Gewinnung des Diphtherieantitoxins aus Blutserum und Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1895, p. 239.
— u. Kossel, Ueber die Anwendung des Diphtherieantitoxins. Ztschr. f. Hyg., Bd. 17, 1894, p. 486.
— — u. Wassermann, Ueber Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Deutsche med. Wochenschr., 1894, p. 353.
— Wertbemessung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrb., Bd. 6, 1897, oder Jena, Fischer, 1897.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschr. der Med., Bd. 15, 1897, No. 2, p. 41.
— Ueber die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 24, 1898, No. 38, p. 597.
— Bemerkungen über Tetanolysin etc. Sitz. d. Ges. d. Charitéärzte, 8. Febr. 1898. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 12, p. 273.
— u. Morgenroth, J., Zur Theorie der Lysinwirkung, I. Ueber Hämolysine, II. Berl. klin. Wochenschr., 1899, No. 1 u. 22, p. 6 u. 481.
— — Ueber Hämolysine, III u. IV. Ibid. 1900, No. 21 u. 31.
— Croonian Lecture: „On Immunity with special reference to Cell-Life". Read March 22, 1900. Proc. of the Royal Soc., Vol. 66, p. 424.
— Toxines et Antitoxines. XIII Congrès internat. de médecine, Paris 1900, Section de Bactériologie.
— u. Morgenroth, J., Ueber Hämolysine, V u. VI. Berl. klin. Wochenschr., 1901, p. 251, 569, 598.

Digitized by Google

Ehrlich, P., Ueber Toxine und Antitoxine. Therapie der Gegenw., N. F. Bd. 3, 1901, p. 193.
— Schlußbetrachtungen. Nothnagel, Spec. Pathol. u. Therapie, Bd. 8, Wien 1901.
— Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Wochenschr., 1901, p. 865, 888, 913.
— Die Seitenkettentheorie und ihre Gegner. Ver. f. innere Med. Berlin, 16. Dez. 1901.
— Ueber die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Vortrag gehalten im Verein f. inn. Med., 12. Dez. 1898, Leyden's Festschrift 1902.
— u. Sachs, H., Ueber die Vielheit der Komplemente des Serums. Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 14, p. 297.
Eijkman, C., Ueber die Permeabilität der roten Blutkörperchen. Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys., Bd. 68, 1898, p. 58.
— Ueber Enzyme bei Bakterien und Schimmelpilzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, p. 841.
Eisenberg, Ph., Ueber Isoagglutinine und Isolysine in menschlichen Seris. Wiener klin. Wochenschr., 1901, No. 42, p. 1020.
— u. Volk, R., Untersuchungen über die Agglutination. Wiener klin. Wochenschr., 1901, No. 50, p. 1221.
Emden, Ueber die Bildungsstätte der agglutinierenden Substanzen bei der Infektion mit Bac. aerogenes. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 1899, p. 19.
Emmerich R., u. Fowitzky, Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen kruröse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münch. med. Wochenschr., 1891, p. 554.
— u. Tsuboi, Die Natur der Schutz- und Heilsubstanz des Blutes. Congreß f. inn. Med., 1892, p. 202.
— u. Löw, O., Die Ursachen der künstlichen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr., 1898, No. 45, p. 1433.
— — Bakteriologische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben. Ztschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899, p. 1.
— Bemerkungen zu dem Vortrage des Herrn Prof. Dr. H. Buchner: „Natürliche Schutzvorrichtungen des Organismus u. s. w." Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 41, p. 1342.
— u. Saida, Ueber die morphologischen Veränderungen der Milzbrandbacillen bei ihrer Auflösung durch Pyocyanase. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900, p. 776.
— u. Löw, O., Ueber biochemischen Antagonismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1900, p. 552.
— — Die künstliche Darstellung der immunisierenden Substanzen (Nucleasen-Immunproteidine) und ihre Verwendung zur Therapie der Infektionskrankheiten und zur Schutzimpfung an Stelle des Heilserums. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, 1901, p. 9.
— — u. Korschun, A., Die bakteriolytische Wirkung der Nucleasen und Nucleasenimmunproteidine als Ursachen der natürlichen und künstlichen Immunität. Centralbl. f. Bakt., Originale, 1902, p. 1.

Digitized by Google

Étienne, S., Absence de la réaction agglutinante dans le sang d'un foetus issu d'une mère morte de fièvre typhoide hypertoxique. Presse méd., 12. sept. 1896, p. 465.
*Farland, J. M., Some remarks upon venom and antivenome. Proc. of the Pathol. Soc. of Philadelphia, N. S. Vol. 4, No. 8, p. 173.
Faust, E. S., Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. experim. Pathol., Bd. 44, 1900, p. 217.
Fermi, Cl., u. Pernoni, L., Ueber die Enzyme. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894, p. 83.
— Ueber die antienzymische Wirkung des Blutserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897, No. 1, p. 1.
*Ferrari C., Sulla diagnosi specifica del sangue col metodo biologico in medicina legale. Boll. della R. Accad. med. di Genova, Anno 16, No. 7, 1901.
Finkh, Aufhebung der sog. baktericiden Wirkung des Blutserums durch Zusatz von Nährstoffen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 20, p. 694.
*Fisch, C., Studies on Lactoserum and on other Cellsera. St. Louis Cour. of Med., Febr. 1900.
Fischer, A., Die Empfindlichkeit der Bakterienzelle und das baktericide Serum. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 1900, p. 1.
Fischer, Emil, Einfluß der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme. Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. 27, 1894, No. 16, p. 2992, No. 18, p. 3228, No. 19, p. 3479.
Fischl, R. u. Wunschheim, v., Ueber Schutzkräfte im Blute des Neugeborenen. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 16, 1895, p. 429.
Fodor, J. v., Ueber die Alkalicität des Blutes und Infektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895, p. 225.
— Neuere Untersuchungen über die bakterientötende Wirkung des Blutes und über Immunisation. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890, p. 753.
*Fokko, A. P., Zur Alexinfrage. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1802, p. 224.
Foerster, O., Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und Rekonvalescenten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897, p. 500.
Fraenkel, C., Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr., 1890, p. 1133.
— Schutzimpfung und Impfschutz, Marburg 1895.
— u. Sobernheim, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundsch., Bd. 4, 1894, No. 3 u. 4, p. 97 u. 145.
Frank, G., Ueber die Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der humoralen und chemischen Theorien. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse, Jahrg. 1, 1894, Jahrg. 3, 1896.
Franke, M., Leukolytisches Serum, erhalten in einem Falle von lymphatischer Leukämie. Centralbl. f. inn. Med., 1902, No. 6.
Fraser, T. R., The treatment of snake poisoning with antivenene derived from animals protected against serpents venom. Brit. med. Journ., 1895, 17. Aug., p. 416.
*— Nature, 1896.

Digitized by Google

Freund, E. u. Sternberg, C., Ueber Darstellung des Heilkörpers aus dem Diphtherieheilserum. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899, p. 429.

Friedberger, E. Ueber den Uebergang von Blutkörperchen agglutinierenden Substanzen in den Urin. Berl. klin. Wochenschr., 1900, No. 53, p. 1236.

— Ueber die Bedeutung anorganischer Salze und einiger organischer krystalloider Substanzen für die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 336.

— Ueber die Wirkungsweise anorganischer Salze und organischer Krystalloide auf die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Originale, 1902, p. 109.

Friedenthal, Hans, Beiträge zur Kenntnis der Fermente. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1900, p. 181.

— u. Lewandowsky, M., Ueber das Verhalten des tierischen Organismus gegen fremdes Blutserum. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1899, p. 531.

Fuld, E. u. Spiro, K., Ueber die labende und labhemmende Wirkung des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 31, 1900, p. 132.

*Funk, La sérotherapie de la fièvre typhoide, Bruxelles 1896.

— M., Das antileukocytäre Serum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900, No. 18/19, p. 670.

Gabbi u. Nadalà, Ueber die hämolytische Eigenschaft des Blutserums bei Anchylostomumkranken. Ref. i. Centralbl. f. allg. Path. etc., Bd. 12, 1901, No. 8/9.

Galeotti, G., Beitrag zur Kenntnis der bakteriellen Nucleoproteide. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 25, 1898, p. 48.

Gamaleïa, N., Bactériolysines — ferments destructeurs de bactéries. Arch. russes de Pathol., T. 6, 1898, p. 644.

*— Bactériolysines. Cinqu. de la Soc. de Biol., 1899, p. 158.

Garcia, F. de, Die Serumdiagnose bei der Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 11 u. 12.

Garnier, Destruction des microbes dans la cavité péritonéale. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 767.

Gengou, Sur l'immunité naturelle des organismes monocellulaires contre les toxines. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 465.

— Recherches sur l'agglutination dans le charbon et relations entre les diverses propriétés du sérum dans cette maladie. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 6, 1899, p. 299.

— Études sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 642.

— Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des sérums normaux. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 68 u. 232.

Gheorghiewski, Du mécanisme de l'immunité vis à vis du bacille pyocyanique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 298.

Gioffredi, C., L'immunité artificielle par les alcaloides. Arch. ital. de Biol., T. 28, 1897, p. 402.

Gley et Camus, Action du sérum d'anguille sur les globules rouges. Semaine méd., 1898, No. 7, p. 51.

Digitized by Google

Goldberg, S. J., Zur Frage über das Schicksal der Bakterien im Organismus von immunisierten und nicht immunisierten Tieren. Zeitschr. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 376.
— Die Agglutinationsreaktion bei Infektionen verschiedenen Grades. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 605.
Gottstein, A., u. Schleisch, C. L., Thatsächliches, Historisches und Theoretisches aus der Lehre von der Giftimmunität. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 46, p. 739.
Grixoni, L'agglutinazione del sangue malarica. Gaz. degli Osped., 1901, No. 57; Ref. i. Centralbl. f. inn. Med., 1901, p. 934.
Gruber, Max, Ueber Schutz- und Heilserum. Vortrag. Wien, Braumüller, 1895.
— Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münch. med. Wochenschr., 1896, p. 206.
— u. Durham, H. E., Eine neue Methode zur raschen Erkennung der Choleravibrionen und Typhusbacillen. Münch. med. Wochenschr., 1896, p. 285.
— Prioritätsansprüche bezüglich der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera und Typhus und ihre diagnostische Verwertung. Deutsche med. Wochenschr., 1896, p. 234.
— Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bakteriologische Diagnose von Cholera und Typhus. Wiener klin. Wochenschr., 1896, No. 11 u. 12.
— Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 41, p. 1329.
— Zur Theorie der Antikörper. I. Ueber die Antitoxin-Immunität. Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 46, p. 1880. — II. Ueber Bakteriolyse und Hämolyse. Ibid. 1901, p. 1924 u. 1965.
Grünbaum, Agglutination of red corpuscles. Transact. of the Liverpool med. Inst. Path. and micr. Section, 19. April 1900. Brit. med. Journ., 1900, 5. May, p. 1089.
— Note on the „Blood Relationship" of Man and the Anthropoid Apes. The Lancet, Jan. 18, 1902.
Guinochet, Contribution à l'étude de la toxine du bacille de la diphthérie. C. r. d. l. Soc. de Biol., Sér. 9, T. 4, 1892, p. 480.
*Hachenberg, G. P., Antitoxins. Amer. Pract. and News, Vol. 30, 1900, p. 98.
Hahn, M., Ueber die Beziehung der Leukocyten zur bactericiden Wirkung des Blutes. Arch. f. Hyg., Bd. 25, 1895, p. 105.
— Zur Kenntnis der Wirkungen des extravasculären Blutes. Berl. klin. Wochenschr., 1897, p. 499.
— Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1897, p. 1344.
— Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose. Arch. f. Hyg., Bd. 28, 1897, p. 312; Berl. klin. Wochenschr., 1896, p. 864.
— u. Trommsdorff, R., Ueber Agglutinine. Münch. med. Wochenschr., 1900, No. 13, p. 413.

Digitized by Google

Halban, Jos., Recherches sur l'action sporicide du sérum. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 417.
— Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wiener klin. Wochenschr., 1900, No. 24, p. 545.
— u. Landsteiner, K., Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums. Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 12.
Hamburger, H. J. Die Blutkörperchenmethode für die Bestimmung des osmotischen Druckes von Lösungen und für die Bestimmung der „Resistenzfähigkeit" der roten Blutkörperchen. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1897, p. 144.
— Ueber den heilsamen Einfluß von venöser Stauung und Entzündung im Kampfe des Organismus gegen Mikroben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1897, p. 403.
— Ueber den Einfluß von Salzlösungen auf das Volum tierischer Zellen. Zugleich ein Versuch zur quantitativen Bestimmung deren Gerüstsubstanz. 2. Mitteilung. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., Suppl. 1899, p. 431.
— Ueber den Einfluß geringer Quantitäten Säure und Alkali auf das Volumen der roten und weißen Blutkörperchen. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1898, p. 31.
— Ueber den Einfluß von Salzlösungen auf das Volumen tierischer Zellen. Ibid. p. 317.
*— Sur la résistance des globules rouges à l'état physiologique et à l'état pathologique. Belg. méd., T. 7, 1900, p. 513.
Hamburger, F., Biologisches über die Eiweißkörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. Wiener klin. Wochenschr., 1901, p. 1202.
Hankin, Ueber den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 1892, p. 777.
Harbison, F. C., The agglutinating substance. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 115.
Hausmann, W., Zur Kenntnis des Abrins. Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys., Bd. 2, 1902, p. 134.
Hedin, G. S., Ueber die Permeabilität der Blutkörperchen. Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys., Bd. 68, 1898, p. 229.
— Versuche über das Vermögen der Salze einiger Stickstoffbasen, in die Blutkörperchen einzudringen. Pflüger's Arch. f. Phys., Bd. 70, 1898, p. 525.
— u. Rowland, S., Ueber ein proteolytisches Enzym in der Milz. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 32, 1901.
— — Untersuchungen über das Vorkommen der proteolytischen Enzyme im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 32, 1901, Heft 6.
Hédon, E., Sur l'hémolyse des glucosides globulicides et les conditions de milieu, qui la favorisent ou l'empêchent. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 8, 1901, p. 381.
— Sérum agglutinant des levures. C. r. d. l. Soc. de Biol., 1901, p. 256.
— Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent (2e mém.). Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 9, 1901, p. 393.

Digitized by Google

Hegeler, A., Ueber die Ursachen der baktericiden Serumwirkung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 115.
— Einfluß der chemischen Reaktion auf die baktericide Serumwirkung. Arch. f. Hyg., Bd. 40, 1901, p. 375.
Heim, L., Blut, Körperzellen und Bakterien. Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 18, p. 700.
Herman, J. E., The other side of the antitoxin question. New York med. Record, Vol. 55, March 1899, No. 10, p. 348.
Hewlett, R., and Rowland, S., A new quantitative method for serum diagnosis. Transact. of the Path. Soc. of London, Vol. 55, p. 188.
Heymans, J. F., Sur la disparition du sang des poisons y injectés. Bull. de l'Acad. Roy. de Belg., séance du 26 nov. 1898, sér. 4, T. 12, p. 751.
— et Masoin, P., Étude physiologique sur les dinitriles normaux. Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie, T. 3, 1896, p. 77.
— L'hyposulfite de sonde ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium. Ibid. p. 359.
Hilbert, P., Sind in den Filtraten von Streptokokkenkulturen toxische oder immunisierende Substanzen nachweisbar? Festschrift f. Jaffé, 1901, p. 379.
Hildebrandt, H., Weiteres über hydrolytische Fermente, deren Schicksal und Wirkungen, sowie über Fermentfestigkeit und Hemmung der Fermentation im Organismus. Virchow's Archiv, Bd. 131, 1893, p. 5.
Honl, J., Ueber die biologische Unterscheidung der verschiedenen Blutarten. Wiener klin. Rundschau, 1901, p. 473.
Hulst, J., et Ramond, F., Anémie posthémorrhagique. C. r. d. l. Soc. de Biol., 1901, 20 juillet, p. 813.
Ide, M., et Lemaire, A., Étude sur la répartition de l'antitoxine diphthérique dans les groupements albumineux de sérum. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 6, 1899, p. 477.
Immunität, bearb. von Elias Metschnikoff. 32. Lief. d. Th. Weyl-schen Handb. d. Hyg., Jena 1897.
Issaeff, Immunité contre le pneumocoque. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 7, 1893, p. 260.
— Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 1894, p. 287.
Jacoby, M., Ueber die Bedeutung der Fermente für die Pathologie. Centralbl. f. allg. Path., Bd 13, No. 1, p. 2.
— u. Blumreich, Ueber die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infektionen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 1897, p. 419.
— Ueber Ricin-Immunität. Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol., Bd. 1, 1901, p. 51.
Jawein, G., Ueber die Ursache des akuten Milztumors bei Vergiftungen und akuten Infektionskrankheiten. Virchow's Arch., Bd. 161, 1900, p. 461.
Jetter, P., Untersuchungen über die „baktericide" Eigenschaft des Blutserums. Arbeiten a. d. path. Inst., Tübingen, Bd. 1, 1893, p. 421.
Jez, Ueber Typhusbehandlung (Abdominaltyphus) mit einem Antityphus-extrakt. Wiener med. Wochenschr., 1899, No. 8, p. 344.

Digitized by Google

Jona, G., Die Schutzmittel des Organismus gegen die Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897, p. 147.
Joos, A., Ueber die Bedeutung anorganischer Salze für die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 853.
— Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, p. 422.
Jonkowsky, Toxine tétanique et système nerveux central. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 464.
Juillard, Ch., De l'action de l'albumine sur le phénomène de l'hématolyse. C. r. de la Soc. de Biol., 5 oct. 1901, p. 847.
Karlinsky, Experimentelle Untersuchungen über Schweinepest und Schweineseuche. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 1898, p. 406.
Karfunkel, Schwankungen des Blutalkalescenzgehaltes nach Einverleibung von Toxinen und Antitoxinen bei normaler und bei künstlich gesteigerter Temperatur. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899, p. 149.
Kempner, W., u. Pollack, B., Die Wirkung des Botulismustoxins (Fleischgift) und seines specifischen Antitoxins auf die Nervenzellen. Deutsche med. Wochenschr., 1897, No. 23, p. 505.
— Weiterer Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897, p. 481.
— u. Schepilewsky, E., Ueber antitoxische Substanzen gegenüber dem Botulismusgift. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898, p. 213.
Kleine, F. K., Ueber Entgiftung im Tierkörper. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, p. 1.
Klimoff, J., Zur Frage der Immunstoffe des Organismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 120.
Knorr, A., Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschrift. Marburg, Pfeil, 1895.
— Die Entstehung des Tetanusantitoxin im Tierkörper und seine Beziehungen zum Tetanusgift. Fortschr. d. Med., Bd. 15, 1897, p. 657.
— Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Eine experimentelle Studie über Krankheit und Heilung. Münch. med. Wochenschr., 1898, p. 321.
Kober, K., Hämoglobinurie bei Stieltorsion einer Ovarialcyste. Centralbl. f. Gynäkol., 1901, No. 21, p. 530.
Koch, R., Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 48, p. 829.
Köhler, F., Ergebnisse mit der Gruber-Widal'schen Reaktion. Ein Beitrag zur Agglutinationslehre. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 67, 1900, p. 317.
— Zur Kritik der Agglutinationsphänomene. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, p. 683.
— Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901, Heft 1, p. 39.
Koeppe, H., Die Berechnung der Gerüstsubstanz roter Blutkörperchen nach H. J. Hamburger. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1900, p. 308.

Digitized by Google

Kose, O., Ueber die Immunisierung gegen den Staphylococcus pyogenes aureus. Wien. klin. Rundschau, Bd. 12, 1898, No. 1.

Kossel, H., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 7, p. 152.

— Ueber baktericide Bestandteile tierischer Zellen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898, p. 36.

Kowarski, Alb., Ueber den Nachweis von pflanzlichem Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 27, p. 442.

Kraus, R., Ueber specifische Reaktion in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus-, Pestbouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Wochenschr., 1897, No. 32, p. 736.

— Ueber Antikörper in der Milch. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 1897, p. 592.

— Ueber Fadenbildung. Ein Beitrag zur Lehre von der Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., 1899, No. 29, p. 761.

— Besitzt die Zelle Lyssavirus schädigende Eigenschaften? Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900, p. 31.

— Ueber die diagnostische Verwertbarkeit der specifischen Niederschläge (im Serum). Wien. med. Wochenschr., Bd. 45, 1901, No. 29, p. 693.

— u. Loew, L., Ueber Agglutinationsphänomene. Wien. klin. Wochenschrift, 1899, No. 5, p. 95.

— Ueber den Einfluß erhöhter Körpertemperaturen auf Infektion, Intoxikation und Immunisierung. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 6, 1899, p. 345.

— u. Seng, W., Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 12, 1899, No. 1, p. 1.

— u. Claibmont, P., Ueber Hämolysine und Antihämolysine. Wien. klin. Wochenschr., 1900, No. 3.

— — Ueber bakteriolytische Wirkung des Taubenserums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 1900, p. 39.

— — Ueber Bakteriohämolysine und Antihämolysine. Wien. klin. Wochenschr., 1901, No. 42, p. 1016.

— Ueber das Vorkommen der Immunhämagglutinine und Immunhämolysine in der Milch. Wien. klin. Wochenschr., 1901, p. 737. (Litt.).

— u. Ludwig, St., Ueber Bakteriohämagglutinine und Antihämagglutinine. Wien. klin. Wochenschr., 1902, No. 5, p. 120.

— Die Fortschritte der Bakteriologie in der Diagnostik der Infektionskrankheiten. Wien. med. Wochenschr., Bd. 51, No. 20.

— u. Eisenberg, R., Ueber Immunisierung mit Immunsubstanzen. Centralblatt f. Bakt., Originale, Bd. 31, 1902, p. 208.

Kretz, Ueber die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Naturforschervers. Aachen, Sept. 1900, und Zeitschr. f. Heilk., Bd. 22, 1901, p. 137.

— Beiträge zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrb. d. Wien. Krankenh., Bd. 6, 1897, p. 303.

Krüger, S., Ueber die chemische Wirkung des Elektrolyse auf toxische und immunisierende Bakteriensubstanzen. Deutsche med. Wochenschr., 1895, No. 21, p. 329.

Digitized by Google

Kruse, W., Bemerkungen über Infektion, Immunität und Heilung. Ziegler's Beitr., Bd. 12, 1893, p. 333.

Lambotte, U., Les sensibilisatrices des bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 817.

— et Maréchal, L'agglutination du bacille charbonneux par le sang humain normal. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 637.

Landois, Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875.

Landsteiner, K., Ueber die Wirkung der Choleraserums außerhalb des Tierkörpers. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 19, p. 847.

— Zur Kenntnis der specifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899, No. 15 u. 16.

— Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900, No. 10/11, p. 357.

— Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr., 1901, No. 46, p. 1132.

— Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkung des Blutserums und der Lymphe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, p. 361.

— u. Sturli, B., Ueber die Hämagglutinine normaler Sera. Wien. klin. Wochenschr., 1902.

Launois, E., Camus et Pagniez, Alexine et sensibilisatrice dans le sérum sanguin et dans qulques liquides pathologiques (liquides d'ascite, de pleurésie — Leur action sur les globules rouges de l'homme. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 17 janvier 1902.

Laveran et Mesnil, Trypanosome des rats. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 673.

Laschtschenko, P., Ueber die Extraktion von Alexinen aus Kaninchenleukocyten mit dem Blutserum anderer Tiere. Münch. med. Wochenschrift, 1899, p. 475, u. Arch. f. Hyg., Bd. 37, 1900, p. 290.

Lebell, J., Recherches sur l'antitoxine dans la bile des animaux enragés. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899, No. 20 u. 21.

Leclainche E., et Vallée, H., Sur les anticorps albumineux. La Semaine méd., 1901, No. 4, p. 28; C. r. de la Soc. de Biol., 19 janv. 1901.

Leent, J. B. van, Ueber das Verhalten des Bacillus anthracis in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 21, p. 737.

Leishman, W. B., Note on a method of quantitatively estimating the phagocytic power of the leucocytes of the blood. Brit. med. Journ., Jan. 11, 1902.

Lépine, J., Sur la présence d'une sensibilisatrice dans l'urine de typhiques. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, p. 995.

— Sur l'action antitoxique de certaines mucines. Ibid. p. 1052.

— Sur les propriétés antihémolytiques de certaines mucines. Ibid. p. 1053.

Levaditi, C., L'action des sels sur l'organisme, au point de vue de la genèse des propriétés agglutinatives. C. r. de la Soc. de Biol., 1899, p. 757.

Digitized by Google

Levaditi, C., L'immunité d'après la théorie des „Chaînes latérales". La Presse méd., 17 nov. 1900 et 31 août 1901.
— Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 8, 1901, p. 45.
— Etat de la cytase dans le plasma. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 894.
— Contribution à l'étude de l'anémie expérimentelle sur l'état de la cytase hémolytique dans la plasma des animaux normaux. Soll in den Annales de l'Inst. Pasteur, 1902, Aprilheft veröffentlicht werden (mündliche Mitteilung).
Levy, E., u. Bruns, Beiträge zur Lehre von der Agglutination. Berl. klin. Wochenschr., 1897, No. 23 u. 26, p. 491 u. 574.
— u. Levy, P., Ueber das Hämolysin des Typhusbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, No. 10, p. 405.
Leyden, von, Zur Serumtherapie des Scharlach. Vereinsbeilage der Deutsch. med. Wochenschr., 1902, No. 5, p. 34.
Licorish, R. F., Immunity and serum therapeutics. New York med. Record, Vol. 53, 1898, No. 18, p. 620.
Linossier, F., et Lemoine, G. H., Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains serums spécifiques. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 1902, p. 85.
— — Sur la spécificité des sérums précipitants. Ibid., 8 mars, 1902.
v. Lingelsheim, Ueber die Wertbestimmung der Tuberculosegiftpräparate. Deutsche med. Wochenschr., 1898, p. 583.
— Ueber die Bedeutung der Salze für die baktericide Wirkung des Serums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 131. (Litteratur.)
Lipstein, A., Die Komplementablenkung bei baktericiden Reagenzglasversuchen und ihre Ursache. Centralbl. f. Bakt., Originale, Bd. 31, 1902, p. 460.
Loeffler u. Abel, Ueber die specifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, p. 51.
Loew, O., Ueber Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, No. 17, p. 681.
— Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 47, p. 1569.
Loewenstein, Ueber die Bedeutung der cellularen Immunität. Prag. med. Wochenschr., 1901, p. 374.
Lommel, F., Eine Fehldiagnose auf Grund der Gruber-Widal'schen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 8, p. 314.
Löwit, M., Ueber die Beziehungen der Leukocyten zur baktericiden Wirkung und zur alkalischen Reaktion des Blutes und der Lymphe. Ziegler's Beitr. z. path. Anatomie, Bd. 22, 1897, p. 172.
— Ueber baktericide Leukocytenstoffe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 24, p. 1025.
Lohnstein, Th., Kritisches über „die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen". Therap. Monatshefte, Bd. 11, 1897, p. 548.

Digitized by Google

London, E. S., De l'influence de certains agents pathologiques sur les propriétés bactéricides du sang. Arch. d. Sienc. biol. de St. Pétersbourg, T. 6, 1898, p. 141.
— Contribution à l'étude des hémolysines. Arch. d. Scienc. biolog. de St. Pétersbourg, T. 8, 1901, p. 285.
Lubarsch, Untersuchungen über die Ursache der angeborenen und erworbenen Immunität, Berlin, Hirschwald, 1891.
— Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden, Bergmann, 1899, p. 218.
Lubenau, Hämolytische Fähigkeit einiger pathogener Schizomyzeten. Centralbl. f. Bakt. u. Paras., Bd. 30, 1901, No. 9 u. 10, p. 356 u. 402.
Lubowski, R., Ueber einen atopischen und avirulenten Diphtheriestamm und über die Agglutination der Diphtheriebacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, 1900, p. 87.
Macfadyen, A., On the influence of the temperature of liquid air on bacteria. Lancet, 24 March, 1900, p. 849.
— Morris, H., and Rowland, G., On expressed yeast-cell plasma (Buchner's Zymase). Proceedings of the Royal Society, Vol. 67, 14 Nov. 1900, p. 250.
— Ueber Agglutination der Hefe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1902, p. 368.
— u. Rowland, S., Upon the intracellular constituents of the typhoid bacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 753.
Madsen, Th., Ueber Messungen der Stärke des antidiphtherischen Serums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 1897, p. 425.
— Ueber Tetanolysin. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899, p. 214.
— Ueber Heilversuche im Reagenzglase. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899, p. 239.
Mahrt, G., Ueber den Uebergang der Typhus-Agglutinine von der Mutter auf das Kind. Centralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh., Bd. 2, 1901, Heft 1.
Malkoff, G. M., Beitrag zur Frage der Agglutination der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 26, 1900, No. 14, p. 229.
Malvoz, E., Agglutination par des substances chimiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 582.
— Sur la présence d'agglutines spécifiques dans les cultures microbiennes. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 630.
— Sur les propriétés du serum des animaux traités par les blastomycètes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, p. 688.
Manfredi, L., Ueber die Bedeutung des Lymphgangliensystems für die moderne Lehre von der Infektion und Immunität. Virchow's Arch., Bd. 155, 1899, p. 335.
— u. Viola, P., Der Einfluß der Lymphdrüsen bei der Erzeugung der Immunität gegen ansteckende Krankheiten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899, p. 64.
Mann, C., Beitrag zur Frage der specifischen Wirkung der Immunsera. Arch. f. Hyg., Bd. 34, 1899, p. 179.
*Maragliano u. Castellino, Azione modificatrice del siero del sangue sui globuli rossi. Riform. med., T. 6, 1890, p. 836.

Digitized by Google

Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. Berl. klin. Wochenschr., 1892, p. 765.

Marchoux, Sérum anticharbonneux. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 9, 1895, p. 785.

Marchand, F., Ueber die natürlichen Schutzmittel des Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Entzündungsvorganges, Leipzig L. A. Barth, 1901.

Marchand, L., Étude sur la phagocytose des streptocoques atténués et virulents. Arch. de Méd. expérim., T. 10, 1898, p. 253.

Marie, A., Recherches sur la toxine tétanique. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, p. 591.

— Recherches sur les propriétés antitetaniques des centres nerveux de l'animal sain. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1901, p. 91.

Marinesco, G., Lésions médullaires provoquées par la toxine tétanique. Lésions des centres nerveux produites par la toxine du bacillus botulinus. C. r. d. l. Soc. de Biol., 1896, p. 726 u. 989.

Marki, G., Experimentelle Untersuchungen über das Antityphusextrakt Jez's. Wiener med. Wochenschr., 1902, p. 65.

Marmier, Les toxines et l'électricité. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, 1896, p. 468.

Marmorek, A., Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 9, 1895, p. 593.

Martin, C. J., and Cherry, Thomas, The nature of the antagonism between toxins and antitoxins. Brit. med. Journ., Oct. 15, 1898, p. 1120; Proceedings of the Royal Soc., Vol. 63, p. 423.

Martin, L., Production de la toxine diphtérique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 26.

Marx, E., Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem Gehalt an Immunitätseinheiten und dem schützenden und heilenden Wert der Diphtherieheilsera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901, p. 372.

— Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe. Coler-Bibliothek, Bd. 9, 1902.

Massart, J., Chimiotaxisme des leucocytes et immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 6, 1892, p. 321.

Matthes, M. Experimenteller Beitrag zur Frage der Hämolyse. Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 1, p. 8.

Maurel, E., Action réciproque du bacille typhique et de nôtre sang. Arch. de Méd. exp., T. 13, 1901, p. 183.

Melnikow-Raswedenkow, Ueber künstliche Immunität der Kaninchen gegen Milzbrand. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897, p. 225.

Meltzer, S., J., Ueber den Einfluß der Peritonealhöhle auf das hämolytische Vermögen des fremden Serums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 278.

Mertens, V. E., Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Wochenschrift, 1901, No. 24, p. 381.

— Ein biologischer Nachweis für die Herkunft des Albumen im Nephritisharn aus dem Blute. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 11, p. 161.

Digitized by Google

Mesnil, Sérum préventif contre le rouget. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 481.

Metalnikoff, Spermatoxine et antispermatoxine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 577.

— Ueber hämolytisches Serum durch Blutfütterung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, p. 531.

Metschnikoff, E., Immunité des lapins vaccinés contre le hog-cholera. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 6, 1892, p. 289.

— Recherches sur le choléra. Ibid. T. 7, 1893, p. 403, 562; T. 8, 1894, p. 257, 529.

— L'état actuel de la question de l'immunité. Ibid. T. 8, 1894, p. 706.

— Destruction extracellulaire des bactéries. Ibid. T. 9, 1895, p. 433.

— Ueber die Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Cellulartheorie. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse, Jahrg. 1, 1894.

— Roux et Taurelli-Salimbeni, Toxine et antitoxine cholérique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, 1896, p. 257.

— Immunität. Handbuch der Hygiene von Weyl, Lief. 32, Jena, Gustav Fischer, 1897.

— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 81.

— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. Toxine tétanique et leucocytes. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 263.

— Résorption des cellules. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 737.

— Les toxines des cellules (cytotoxines). Arch. russes de Path., 28 févr. 1899.

— Sur les cytotoxines. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 369.

— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. Sur la spermatoxine et l'antispermatoxine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 1.

— Sur l'hématolysine humaine. Bull. de l'Acad., 3. Sér., T. 43, 29 mai 1900, p. 598.

— L'état actuel de la question de l'immunité dans les maladies infectieuses. Revue générale des Sciences, 1900, No. 11, p. 1210.

— Les cytotoxines. Revue générale des Sciences, 15 févr. 1901.

— L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris, Masson & Co. 1901.

— et Besredka, Recherches sur l'action de l'hématotoxine sur l'homme. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 402.

Meyer, H., Tetanusstudien. Chemische und medizinische Untersuchungen. Festschrift für Jaffé, Braunschweig 1901, p. 295.

Michaelis, L., Ueber eine neue Form von Hämoglobinurie. Deutsche med. Wochenschr., 1901, p. 51.

Milchner, R., Nachweis der chemischen Bindung von Tetanusgift durch Nervensubstanz. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 17, p. 369.

Modica, Azione emolitica (precipitante) delle urine di alcuni degli animali trattati con sangue eterogeneo. Agenti della reazione e circostanze che possono influire su di essa. Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino, Anno 64, 1901, No. 1, p. 617.

Digitized by Google

Monaco, Lo u. Panichi, Ueber die Erscheinungen der Agglutination im Blute Malariakranker. La Riforma medica, 1901. Referat in Centralbl. f. allg. Path. etc., Bd. 12, 1901, p. 338.
Morgenroth, J., Ueber die Antikörper der Labenzyme. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899, No. 11/12, p. 349.
— Zur Kenntnis der Labenzyme und ihrer Antikörper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900, No. 20/21, p. 721.
— Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 7, 1900, p. 265.
— Toxine und Toxoide. Eulenburg's Realencyklopädie, Bd. 8.
Moro, E., Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Wiener klin. Wochenschr., 1901, p. 1074.
— u. Hamburger, F., Ueber eine neue Reaktion der Menschenmilch. Wiener klin. Wochenschr., 1902, p. 121.
Mossé et Daunic, Séro-réaction chez l'enfant d'une femme atteinte de fièvre typhoide pendant la gestation. C. r. de la Soc. de Biol., 6. Sér., T. 4, 1897, No. 8, p. 238.
Moxter, Ueber die Wirkungsweise der bakterienauflösenden Substanzen der tierischen Säfte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899, No. 11/12, p. 344.
— Die Beziehungen der Leukocyten zu den bakterienauflösenden Stoffen tierischer Säfte. Deutsche med. Wochenschr., 1899, No. 42, p. 687.
— Ueber ein specifisches Immunserum gegen Spermatozoen. Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 4, p. 61.
Müller, F., Ueber die Resistenz des Diphtherieheilserum gegenüber verschiedenen physikalischen und chemischen Einflüssen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898, p. 251 u. 316.
Müller, G., Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug.-Diss. Bern 1901.
Müller, P. Th., Ueber Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 65.
— Zur Lehre von den baktericiden und agglutinierenden Eigenschaften des Pyocyaneus-Immunserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 18.
— Ueber Antihämolysine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, p. 175, 513,
— Ueber die Antihämolysine normaler Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29. 1901, No. 22, p. 860.
— Vergleichende Studien über die Gerinnung des Caseins durch Lab und Lactoserum. Münch. med. Wochenschr., 1902, p. 272.
Murawjeff, B., De l'influence de la toxine diphtérique sur la système nerveux des cobayes. Arch. de Méd. expérim., T. 9, 1897, p. 1165.
— Die diphtherischen Toxine und Antitoxine in ihrer Wechselwirkung auf das Nervensystem des Meerschweinchens. Fortschr. d. Med., Bd. 16, 1898, p. 93.
Myers, W., Cobra poison in relation to Wassermann's new theory of immunity. Lancet, 2. Juli 1898, p. 23.
— On the interaction of toxine and antitoxine, illustrated by the reaction between cobralysin and its antitoxine. Trans. of the Path. Soc. of London, Vol. 51, 1900, p. 195.

Digitized by Google

Myers, W., Ueber Immunität gegen Proteide. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 8/9, p. 237.

Nadoleczny, M., Ueber das Verhalten virulenter und avirulenter Kulturen derselben Bakterienspecies gegenüber aktivem Blute. Arch. f. Hyg., Bd. 37, 1900, p. 277.

Naegeli, Ueber das Diphtheriegift, I.-D. Marburg 1901.

Nefedieff, Sérum néphrotoxique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 17.

Neisser, E., u. Doering, H., Zur Kenntnis der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 38, 1901, No. 22, p. 593.

Neisser, M., Ueber die Vielheit der im normalen Serum vorkommenden Antikörper. Deutsche med. Wochenschr., 1900, p. 790.

— u. Lubowski, R., Läßt sich durch Einspritzung von agglutinierten Typhusbacillen eine Agglutinationproduktion hervorrufen? Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 483.

— u. Wechsberg, F., Ueber die Wirkungsart bakteriicider Sera. Münch. med. Wochenschr., Bd. 48, 1901, No. 18, p. 697.

— — Ueber das Staphylotoxin. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, p. 299.

Nencki, M., Sieber, N. u. Schoumow-Simanowski, E., Die Entgiftung der Toxine durch die Verdauungssäfte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 19/20.

Neufeld, E., Ueber eine specifische bakteriolytische Wirkung der Galle. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1900, p. 454.

Nicolas, J. u. Courmont, P., Étude sur la leucocytose dans l'antitoxication et l'immunisation expérimentales pour la toxine diphtérique. Arch. de Méd. expérim., T. 9, 1897, p. 737.

— et Lesieur, Ch., Sur l'agglutination du staphyl. aureus par le sérum d'animaux veninés et infectés. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, p. 87.

— Étude sur le pouvoir bactéricide . . . pour le staphylocoque pyogène. Ibid. p. 89.

Nicolle, Ch., Recherches sur la substance agglutinée. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 161.

*Nikanoroff, Sur la préparation d'un fort sérum antidiphthérique. St. Pétersbourg 1897. (Russisch.)

Nissen, F., Zur Kenntnis der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 1889, p. 487.

Nobécourt et Bigart, Des propriétés agglutinatives comparées du sérum sanguin et de sérosités pour le B. d'Eberth au cours des infections réalisées par la voie sous-cutanée et la voie péritonéale. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, p. 113.

Noesske, Eosinophile Zellen bei Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. Chir., Bd. 55, 1900.

Nolf, P., Contribution à l'étude des sérums antihématiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 297.

— Le mécanisme de la globulolyse. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, 1900, p. 656.

Digitized by Google

Nuttall, G., Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1888, p. 253.
— On the formation of specific anti-bodies in the blood following upon treatment with the sort of different animals, together with their use in legal medicine. The Journ. of Hyg., Vol. 1, Juli 1901, No. 3.
— Progress report upon the biological test for blood as applied to over 500 bloods from various sources. Brit. med. Journ., April 5, 1902.
Ogata, Ueber die bakterienfeindliche Substanz des Blutes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 1891, p. 597.
Ogier, Ueber die Wassermann-Uhlenhuth'sche Methode des Blutnachweises. Soc. de Méd. légale, Paris, Mai 1901. Ref. Deutsch. med. Wochenschr., 1901, No. 26, Vereinsbeilage, p. 199.
Oppenheimer, C., Toxine und Schutzstoffe. Biol. Centralbl., 1899, p. 799.
— Versuche einer einheitlichen Betrachtungsweise der Fermentprozesse. Biol. Centralbl., 1900, p. 198.
— Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig, Vogel, 1900.
— Zur Theorie der Fermentprozesse. Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 16, p. 624.
Orlandi, E., Observations cliniques et expérimentales sur le sang d'hypertensifs. Arch. ital. de Biol., T. 35, p. 278.
Ostrianine, Propriétés bactéricides du sérum. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 266.
Paltauf, R., Cellularpathologie und Immunität. Wiener klin. Wochenschr., 1901, No. 42, p. 1015.
*Pane, Sull' emolisina di alcuni batteri (streptococco, pneumococco, bacillo del tifo). Gaz. degli Ospedali, 1901, No. 144.
Pestana, C., Contribuição para o estudo do mechanismo da immunidade passiva. (Zur Lehre vom Zustandekommen der passiven Immunität.) Arch. de Med. Lisboa, 1898, No. 3 p. 97. Ref. Baumgarten's Jahresbericht, 1898, p. 247.
Pawlowsky u. Maksutow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896, p. 485.
Pawlowsky, Zur Frage der Infektion und der Immunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., Bd. 33, 1900, p. 261.
Petrie, G. F., The Haemolysins of the Bac. Pyocyaneus. Pathol. Soc. of London, Nov. 5, 1901.
Petruschki, Die wissenschaftlichen Grundlagen und die bisherigen Ergebnisse der Serumtherapie. Volkmann's Samml. klin. Vorträge, Leipzig 1898.
Pettersson, A., Ein sichtbarer Nachweis von Alexinwirkungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 726.
Pfaundler, M., Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, p. 9, 71, 131.
— Zur Theorie der als Fadenbildung beschriebenen Serumreaktion. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 12, 1899, No. 13, p. 342.
— Ueber „Gruppenagglutination" und über das Verhalten des Bact. coli bei Typhus. Münch. med. Wochenschr., 1899, p. 472.
Pfeiffer, R., Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 1892, p. 373.

Digitized by Google

Pfeiffer, R. u. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893, p. 46.
— Ueber die specifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr., 1894, p. 898.
— Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über specifisch baktericide Prozesse. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894, p. 1.
— u. Issaeff, Ueber die specifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 1894, p. 355.
— — Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Deutsche med. Wochenschr., 1894, No. 13, p. 305.
— Weitere Mitteilungen über die specifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 1895, p. 198.
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., 1896, No. 7, 8.
— Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr., 1896, p. 97, 119.
— u. Kolle, Ueber die specifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 1896, p. 203.
— Vorläufige Mitteilung über die Beziehungen der specifischen Antikörper bei Cholera und Typhus zu den specifischen Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, p. 593.
— u. Vagedes, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der specifischen Choleraantikörper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, p. 385.
— u. Proskauer, Beiträge zur Kenntnis der specifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Tieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, p. 161.
— u. Kolle, Weitere Untersuchungen über die specifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und im Reagensglase. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, p. 129.
— Kritische Bemerkungen zu Gruber's Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Deutsche med. Wochenschr., 1896, p. 232.
— u. Kolle, Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittelst Serums gegen Typhus immunisierter Tiere. Deutsche med. Wochenschr., 1896, p. 185.
— u. Marx, Untersuchungen über die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Deutsche med. Wochenschr., 1898, p. 47.
— — Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, 1898, p. 272.
— — Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 31, p. 489.
— Ueber die immunisierende Wirkung mit Choleraamboceptoren beladener Choleravibrionen. Deutsche med. Wochenschr., 1901, p. 867 u. 891.
— u. Friedberger, E., Ueber die im normalen Ziegenserum enthaltenen bakteriolytischen Stoffe (Ambiceptoren Ehrlich's). Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 48, p. 834.

Digitized by Google

Pfeiffer, R. u. Friedberger, E., Ueber Antikörper gegen die bakteriolytischen Immunkörper der Cholera. Berl. klin. Wochenschr., 1902, No. 1, p. 4.

Phisalix, C., et Bertrand, G., Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. C. r. de la Soc. de Biol., 1894, p. 111.

— La tyrosine; vaccin chimique du venin de vipère. La Semaine Méd., 1898, p. 51.

Pick, E., Zur Kenntnis der Immunkörper. Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 1, 1901, p. 351 u. 445.

Pierallini, Phagolyse dans la cavité peritonéale. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 308.

Plimmer, H. G., A critical summary of Ehrlich's recent work on Toxins and Antitoxins. Journ. of Path. and Bact., Vol. 5, 1898, p. 489.

Podbelsky, Contribution à l'étude de l'immunité vis-à-vis du bacillus subtilis. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 489.

Podwyssotzky, W., et Taranoukhine, B., Contribution à l'étude de la plasmolyse chez les bactéries. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 501.

Pohl, J., Ueber Blutimmunität. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie, 1900, T. 7, p. 1.

— Ueber Blutimmunität. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie, T. 8, p. 437.

— Erklärungen an Dr. E. F. Bashford. Arch. internat. de Pharmacodyn., T. 9, 1901, p. 505.

Poljakoff, W., Ueber die Eigentümlichkeiten der Entzündungsreaktion in der Bauchhöhle. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898, p. 187.

*Preisich, K., Der gegenwärtige Stand der Frage der Immunität. Ungar. med. Presse, Bd. 5, 1900, No. 23 u. 24.

Pröscher, Fr., Zur Kenntnis des Krötengiftes. Beitr. zur chem. Phys. u. Path., Bd. 1, 1901, p. 575.

Pugnat, A., Action de l'urine sur les globules rouges dans la pneumonie. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, 20. avril, p. 395.

Puppel, Ueber das Agglutinationsvermögen aufbewahrten Blutserums von Typhuskranken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 25, p. 877.

Radziewsky, A., Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 1.

— Ueber Infektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, No. 6 u. 7.

Ransom, F., Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschr., 1895, p. 457.

— Das Schicksal des Tetanusgiftes nach seiner intestinalen Einverleibung in den Meerschweinchenorganismus. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 8, p. 117; Bemerkungen dazu p. 403.

— Ueber den Toxinbedarf zur Unschädlichmachung solchen Toxins, welches im Blut gelöst ist. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 19.

— u. Kitashima, Untersuchungen über die Agglutinationsfähigkeit der Choleravibrionen durch Choleraserum. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 19.

Digitized by Google

Ransom, F., The Conditions which influence the Duration of Passiv Immunity. Journ. of Path., Vol. 6, 1899, p. 180.
— Die Lymphe nach intravenöser Injektion von Tetanustoxin und Tetanusantitoxin. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 29, 1900, p. 349.
— Weiteres über die Lymphe nach der Injektion von Tetanusgift. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 29, 1900, No. 6, p. 553.
— Die Verteilung von Tetanusgift und Tetanusantitoxin im lebenden tierischen Körper. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 38, 1901, No. 13 u. 14, p. 337 u. 373.
— Saponin und sein Gegengift. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 27, 1901, No. 13, p. 194.
— Die Injektion des Tetanustoxins bezw. -Antitoxins in den subarachnoidalen Raum. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 31, 1900, p. 282.
Rath, D., Ueber den Einfluß der blutbildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899, p. 549.
Rehns, J., Démonstration de l'existence des hémolysines composées, spécialment des alexines, à l'état libre et actif dans le sang circulant. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, p. 333.
— L'absorption des toxines, agglutinines etc. injectées au niveau des voies respiratoires. Ibid. 1901, p. 687.
— L'agglutinabilité du bacille typhique; mesure de son pouvoir agglutininogène. Ibid. 1901, p. 1143.
— L'immunité active et les toxines diphtériques surcompensées. Ibid. 1901, p. 141.
— D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tetrahydroquinoléine et certaines de ses dérivés. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 8, 1901, p. 199.
— Contribution à l'étude des muscles privilégiés quant à l'oxygène disponible. Ibid., p. 203.
— Contribution à l'étude des toxalbumines végétales. C. r. d. l. Soc. d. Biol., 25. janv. 1902.
— Essais sur les toxalbumines végétales (abrine et ricine). Ibid. 22. févr. 1902, p. 212.
— et Roux, L., Contribution à l'étude des glucosides hémolysants. (Essai de pharmacodynamic cellulaire.) Action comparative et synergie de quelques glucosides hémolysants. C. r. d. l. Soc. de Biol., 1 mars, 1902, p. 257 u. 258.
Remlinger, Contribution expériment. à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 129.
*Renault, J., Die Cytotoxine. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Heilk., Bd. 5, 1901, p. 57.
*Righi, J., La tossina del tetano nel sangue e negli organi di animali recettivi a questa malattia. Gazz. intern. di Med. prat., Vol. 3, 1900, No. 19 e 20.
Rigler, G. v., Das Schwanken der Alkalicität des Gesamtblutes und des Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zuständen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 823, 826, 913, 948.

Digitized by Google

Rodella, A., Experimenteller Beitrag zur Serumreaktion bei Proteus vulgaris. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900, p. 583.
Rodet, A., Ueber gekreuzte Agglutinationsreaktionen gegen Typhusbacillen und Bact. coli. Journ. de Phys. et de Path. génér., T. 2, 1900, p. 154, 615, 629.
— Sur la relation entre l'agglutinabilité et l'aptitude a provoquer la formation d'agglutinine. C. r. de la Soc. de Biol., 15. févr. 1902.
Roemer, Experimentelle Untersuchungen über Abrin-(Jequiritol-)Immunität als Grundlage einer rationellen Jequirity-Therapie. Arch. f. Ophthalmol., Bd. 52, 1901, p. 72.
Römer, P., Der gegenwärtige Stand der Immunitätsforschung. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 32, p. 529, 560.
— Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. Berlin. klin. Wochenschr., 1901, No. 46, p. 1150.
— Experimentelle Untersuchungen über Abrin-(Jequiritol)Immunität. Arch. f. Ophthalm., 1901, Bd. 52, p. 72.
Rosatzin, Untersuchungen über die bakterientötenden Eigenschaften des Blutserums und ihre Bedeutung für die verschiedene Widerstandsfähigkeit des Organismus. Inaug.-Diss. Rostock. Wiesbaden, Bergmann, 1897.
Roux, E., u. Yersin, Contribution à l'étude de la diphtérie (I u. II). Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 2, 1888, p. 629; T. 3, 1889, p. 273.
— et Vaillard, Contribution à l'étude du tétanos. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 7, 1893, p. 64.
— et Martin, L., Contribution à l'étude de la diphthérie (sérumthérapie). Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 8, 1894, p. 609.
— et Borrel, Tétanos cérébral. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 225.
Rowland, S., and Macfadyen, A., Note on the influence of the temperature of liquid air on bacteria. Lancet, April 1900, p. 1130.
— A method of obtaining intracellular juice. Journ. of Physiol., Vol. 23, Sept. 2, 1901, No. 1 and 2.
Ruffer, Amand and Crendiropoulo, Note on the dialysis of the toxins through collodion walls. Brit. med. Journ., Jan. 5, 1901, p. 14.
Rumpf, E., u. Guinard, L., Ueber die Agglutination der Tuberkelbacillen und die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr., 1902, p. 131.
Ruppel, W. G., u. Ransom, F., Ueber Molekularverhältnisse von Tetanus-Giftlösungen. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 27, No. 1/2, p. 309.
— Zur Chemie d. Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26, 1898, No. 3/4, p. 218.
— Die Proteine, Marburg 1900, Elwert'sche Buchhandl.
Sabbazès et Fauquet, Action des urines sur les globules rouges. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, 9. mars, p. 273.
— — Propriétés hématolytiques de la première urine du nouveau-né. Ibid. 1901, 30 mars, p. 372.
— — Action des urines du chien à la mamelle sur les hémadies. Ibid 1901, p. 463.

Digitized by Google

Sacharoff, N., Einige ergänzende Angaben zur Mitteilung: „Ueber den Chemismus der Wirkung der Enzyme und der baktericiden Stoffe". Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899, p. 346.
Sachs, H., Neuere Unters. über Hämolysine und Blutserum. Fortschr. d. Med., Bd. 19, No. 18, p. 449.
— Immunisierungsversuche mit immunkörperbeladenen Erythrocyten. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, p. 491.
— Giebt es einheitliche Alexinwirkungen? Berl. klin. Wochenschr., 1902, p. 181.
— Ueber den Austritt des Hämoglobins aus sublimatgehärteten Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr., 1902, No. 5, p. 189.
— Zur Kenntnis des Kreuzspinnengiftes. Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys., Bd. 2, 1902, p. 125.
Salimbeni, Destruction des microbes sous la peau des animaux hypervaccinés. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 192.
Salkowsky, E., Ueber die Wirkung der Antiseptika auf Toxine. Berl. klin. Wochenschr., 1898, p. 545.
Salomonsen, C., et Madsen, T., Immunisation active dans la diphthérie. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 315.
— — Sur la réproduction de la substance antitoxique après de fortes saignées. Ibid. T. 12, 1898, p. 763.
— — Immunisation contre la diphthérie. Ibid. T. 13, 1899, p. 262.
Salvioli, S., Quelques observations sur le pouvoir agglutinant du sérum sanguin de quelques animaux. Arch. ital. de Biol., T. 29, 1898, p. 432.
Sanarelli, Moyen de défense de l'organisme. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 7, 1893, p. 225.
Savage, W. G., Pseudo-clumping in cultures of the typhoid bacillus. Journ. of Pathol., Vol. 7, 1901, p. 388.
Sawtschenko, J., Contribution à l'étude de l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, No. 12, p. 865.
— Étude sur l'immunité. Arch. russes de Path., T. 9, 1900, No. 6, p. 644.
— Sur le rôle des substances immunisantes dans le phénomène de la phagocytose. Arch. russes de Pathol. T. 11, 1901, p. 455.
— et Melkich, Étude sur l'immunité dans la fièvre récurrente. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 497.
— Du rôle des immunisines (fixateurs) dans la phagocytose. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, 1902, p. 106.
Schattenfroh, A., Ueber die Beziehungen der Phagocytose zur Alexinwirkung bei Sproßpilzen und Bakterien. Arch. f. Hyg., Bd. 27, 1896, p. 234.
— Ueber die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukocyten. Arch. f. Hyg., Bd. 31, 1898, p. 1.
— Ueber hitzebeständige baktericide Leukocytenstoffe. Münch. med. Wochenschr., 1898, No. 35, p. 1109.
— Neuere Erfahrungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leukocyten. Münch. med. Wochenschr., 1898, No. 12, p. 353.

Digitized by Google

Schattenfroh, A., Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leukocyten. Arch. f. Hyg., Bd. 35, 1899, p. 135.
— Ueber specifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. Münch. med. Wochenschr., 1901, No. 31, p. 1239.
Schenk, Karl, Die pathologischen Enzymwirkungen und die pathogenen Mikrobienprodukte als Krankheitsursachen, Leipzig, A. Langkammer, 1899.
*Schlegel, Zur Lehre von der Immunität. Deutsche tierärztl. Wochenschr., Bd. 6, 1898, p. 90.
Schneider, L., Einfluß von Zersetzungsstoffen auf die Alexinwirkung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 1897, p. 93.
Schotten u. Veit, J., Weitere Untersuchungen über Zottendeportation und ihre Folgen. Centralbl. f. Gynäk., 1902, No. 7.
Schütze, A., Ueber das Zusammenwirken von Tetanusgift mit normalen und gefaulten Organsäften. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 36, 1899, No. 5 u. 6, p. 417.
— Beiträge zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 26, 1900, No. 27, p. 431.
— Ueber ein biologisches Verfahren zur Differenzierung der Eiweißstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, p. 5.
— u. Scheller, R., Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der im normalen Serum vorkommenden globuliciden Substanzen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, p. 270.
— — Ueber die Regeneration aufgebrauchter globulicider Substanzen im infizierten Organismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901, p. 459.
— Weitere Beiträge zum Nachweis verschiedener Eiweißarten auf biologischem Wege. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 1901, p. 487.
— Ueber Antilactoserum (Antipräcipitine). Vereinsbeil. d. Deutschen med. Wochenschr., 1902, No. 1.
Schumacher, H., Beitrag zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 323.
Schwarz, L., Ueber Verbindungen der Eiweißkörper mit Aldehyden. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 31, 1901, p. 460.
Scofone, L., et Buffa, E., L'action du sérum du sang de quelques animaux sur les poisons. Arch. ital. de Biol., Bd. 33, 1900, No. 14, 15.
Selinow, A. G., De l'action du sérum antidiphthérique sur la toxine diphthérique. Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersb., T. 7, 1899, p. 356.
Seng, W., Ueber die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der Eiweißkörper im Diphtherieheilserum. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 31, 1899, p. 513.
Shattock, S. G., Chromocyte clumping in acute pneumonia and certain other diseases and the significances of the buffy coat in the shed blood. Journ. of Pathol. and Bact., Vol. 6, 1900, p. 303.
Shibayama, A., Einige Experimente über Hämolysine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901, p. 760.
Sieber, N., Ueber die Entgiftung der Toxine durch die Superoxyde, sowie tierische und pflanzliche Oxydasen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, p. 573.

Digitized by Google

Siegert, F., Ueber das Verhalten des Fettes bei der Autolyse der Leber. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 1, 1901, p. 114.
Simon, F. B., Ueber die Einwirkung leukocytenhaltiger Flüssigkeiten auf Streptokokken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, No. 3 u. 4, p. 81, 113.
Singer, H., Ueber die Harngiftigkeit. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 8, 1901, p. 207.
Smith, Th., The toxin and antitoxin of tetanus. Boston med. and surg. Journ., Vol. 138, 1898, p. 292.
— The toxin of diphtheria and its antitoxin. Ibid. Vol. 139, 1898, p. 192.
Sobernheim, G., Zur Beurteilung des künstlichen „Choleraagglutinins". Hyg. Rundschau, 1896, p. 1145.
— Zur Frage der specifischen Serumreaktion. Ibid. p. 303.
— Untersuchungen über die Wirksamkeit des Milzbrandserums. Berl. klin. Wochenschr., 1897, p. 910.
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der aktiven und passiven Milzbrandimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897, p. 301.
— Weitere Mitteilungen über aktive und passive Milzbrandimmunität. Berl. klin. Wochenschr., 1899, No. 13, p. 273.
— Weitere Untersuchungen über Milzbrandimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899, p. 89.
Spiegel, L., Die Ehrlich'schen Theorien über Giftwirkung und Immunität. Therapie d. Gegenwart, N. F. Bd. 1, 1899, No. 11, p. 500.
Spronck, Influence du chauffage du sérum antidiphtérique sur les accidents post-sérothérapiques. Intern. Kongr. f. Hyg., 1898; Ref. Presse méd., 16 avril 1898, p. 192.
— Chauffage du sérum antidiphtérique. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, 1898, p. 696.
— Préparation de la toxine diphtérique. Ibid. p. 701.
Stephens, J. W. W., and Myers, W., The influence of cobra poison on the clotting of blood and the action of Calmette's „antivenomous serum" upon the phenomen. Journ. of Anat., Vol. 23, 1898, p. 1.
— — The action of cobra poison on the blood; a contribution to the study of passive immunity. Journ. of Path. and Bact., Vol. 5, 1898, p. 279.
— On the haemolytic action of snake toxins and toxic sera. Journ. of Path. and Bact., Vol. 6, 1900, p. 273.
Stern, R., Ueber den Nachweis menschlichen Blutes durch ein Antiserum. Deutsche med. Wochenschr., 1901, p. 135.
— Ueber einige neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Immunitätslehre. Zus. Ref. Centralbl. f. allgem. Path. etc., Bd. 5, 1894, p. 201 u. 249.
*Stockis, E., Le diagnostic du sang humain en médecine légale. Ann. de la Soc. méd.-chirurg. de Liège, Mai 1901.
Stondensky, Sur l'action antitoxique du carmin. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 126.
Stover, C. H., Antitoxic relation between bee poison and honey. Bull. of the Johns Hopkins Hosp., Vol. 9. 1898, p. 271.

Digitized by Google

Strauss, H. u. Wolff, W., Ueber das hämolytische Verhalten seröser Flüssigkeiten. Fortschr. d. Med., Bd. 20, 1902, No. 1, p. 1.
*Studinski, A., Zur Frage über die Immunität. Boln. Gaz. Botk., 1901, No. 9, p. 369.
O'Sullivan, A. C., Toxins and antitoxins. Dubl. Journ., Vol. 109, 1900, p. 401.
Surmont, H., Note préliminaire sur la préparation d'une cytotoxine pancréatique. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, No. 15, p. 445.
Swierzenski, L., L'influence des toxines tétaniques et diphtériques sur l'échange des matières. Arch. russ. de Path., T. 8, 1899, p. 591.
Szontagh, F. v., u. Wellmann, O., Vergleichende chemische Untersuchungen über das normale Pferdeblutserum und das Diphtherieheilserum. Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 27, p. 421.
Talma, S., Von der baktericiden Wirkung der Zelle. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 42, 1901, p. 354.
Tarassévitch, Sur les cytases. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, 1902, p. 127.
Tarchetti, C., Ueber Fadenbildung. Wien. klin. Wochenschr., 1899, p. 1262.
*Tavel, Mitteilungen aus dem bakteriologischen Laboratorium und aus dem Schweizerischen Serum- und Impfinstitut. Schweiz. Korresp-Bl., Bd. 29, No. 16, 1899.
Tchistovitch, Th., Études sur l'immunisation contre la sérum d'anguilles. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, 1899, p. 406.
— Étude sur les propriétés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale, en rapport avec la théorie d'immunité d'Ehrlich. Arch. russ. de Path., T. 8, 1899, p. 68.
— Études sur la phagocytose dans l'infection mortelle. Arch. russ. de Path., T. 10, 31 déc. 1900, p. 563.
*Testi, F., L'azione battericida delle soluzioni sature di cloruro sodico. Rif. med. Anno 17, 1901, Vol. 2, p. 15.
Tirifonoff, Le cancer et la sérotherapie du cancer. Thèse de Paris, 1901.
Tizzoni, Guido, Ueber das Tetanusheilserum. Mit Bemerkungen von E. Behring. Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 9.
*— e Centanni, E., Sulla produzione della tetano-lisina. Rif. med., Anno 16, 1900, p. 76.
Török, G. v., Experimentelle Beiträge zur Therapie des Tetanus. Zeitschrift f. Heilk., Bd. 21, 1900, p. 54.
Trommsdorff, R., Ueber Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg., Bd. 39, 1901, p. 31; Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 556.
— Können von lebenden Leukocyten Alexine secerniert werden? Arch. f. Hyg., Bd. 40, p. 382.
Trumpp, J., Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. Arch. f. Hyg., Bd. 33, 1898, p. 70.
Turró, R., Zur Bakterienverdauung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, 1900, p. 173.
Uhlenhuth, Zur Kenntnis der giftigen Eigenschaften des Blutserums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 1897, p. 384.

Digitized by Google

Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum specifischen Nachweis von Eiereiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 46, p. 734.

— Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besonderen zum differentialdiagnostischen Nachweise des Menschenblutes. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 6, p. 82.

— Weitere Mitteilungen über meine Methode zum Nachweise von Menschenblut. Deutsche med. Wochenschr., 1901, p. 260.

— Weitere Mitteilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- und Tierblut. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 30, p. 499.

— Die Unterscheidung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe specifischer Sera und die praktische Anwendung der Methode in der Fleischbeschau. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 45, p. 780.

Uschinsky, Ueber Diphtheriekulturen auf eiweißfreier Nährlösung. Centralblatt f. Bakt., Bd. 21, 1897, No. 4.

Vaerst, K., Immunisierung gegen Milzbrand mit Pyocyanase und Kombinationen derselben. Centralbl. f. Bakt., Originale, Bd. 31, 1902, p. 293.

Vagedes, K., Ueber Antitoxinausscheidung bei einem mit Tetanusserum behandelten Menschen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 1895, p. 295.

Vaillard, De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 6, 1892, p. 676.

— et Vincent, H., Contribution à l'étude du tétanos. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 5, 1891, p. 1.

Vallée, H., et Leclainche, E., Note sur les anticorps albumineux. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, 19 janv., p. 43.

Vaughan, V. C., and Mc Clymonds, J. T., Some bacteriological poisons in milk and milk products. Festschr. Jacobi, p. 108.

Velde, H. van de, Étude sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène. La Cellule, T. 10, 1894, p. 403.

— Ueber den gegenwärtigen Stand der Frage nach den Beziehungen zwischen den baktericiden Eigenschaften des Serums und den Leukocyten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898, No. 16.

Verigo, B., La chimiotaxie négative des leucocytes et des phagocytes en général. Arch. de Méd. expér., T. 13, 1901, p. 585.

Vincenzi, Tritt im menschlichen Blute nach überstandenem Tetanus Antitoxin auf? Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 22, p. 247.

— Das Schicksal des Tetanusgiftes nach seiner intestinalen Einverleibung in das Meerschweinchen. Nebst Erwiderung von F. Ransom Deutsche med. Wochenschr., 1898, No. 25, p. 403.

— Ueber antitoxische Eigenschaften der Galle tetanisierter Tiere. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 24, 1898, No. 34, p, 534.

— Ueber antitoxische Eigenschaften der Galle eines Tetanikers. Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 37.

Vogus, O., Ueber die intraperitoneale Cholerainfektion der Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 1894, p. 195, 474.

Digitized by Google

Voges, O., Die Cholera-Immunität. Zus. Uebersicht. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, p. 325, 395, 444.

Waldheim, Max v., Die Serum-Bakterientoxin- und Organpräparate. Chem.-technische Bibliothek, Bd. 250, Leipzig-Wien, Hartleben, 1901.

Walger, E., Therapie mit specifischem menschlichen Rekonvalescenten-Blutserum bei akuten Infektionskrankheiten. Centralbl. f. innere Med., 1902, No. 7, p. 169.

Walker, E. H. A., Ueber die bakteriolytische Wirkung des Typhus- und Choleraimmunserum unter aëroben Verhältnissen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, No. 10.

— On the production and specific treatment of typhoid infection in animals. The Journ. of Path. and Bact., Vol. 7, 1901, No. 4.

— The disappearence of the addiment from anti-microbic sera. The Lancet, Jan. 4, 1902, p. 18.

Walz, Karl, Ueber die angeblichen baktericiden Eigenschaften des Blutserums. Württemberg. Korr.-Bl., Bd. 69, 1899, No. 24.

— Ueber die sogenannte baktericide Eigenschaft des Blutserums und über ihre Beziehungen zu Assimilationsvorgängen und zu osmotischen Störungen. Habilit.-Schrift, Tübingen 1899.

— Erwiderung auf H. Buchner's Artikel „Natürliche Schutzeinrichtungen des Organismus und deren Beeinflussung zum Zwecke der Abwehr von Infektionsprozessen". Münch. med. Wochenschr., 1899, No. 41, p. 1342.

Wassermann, A., Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893, p. 35.

— Ueber Konzentrierung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894, p. 235.

— Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 1896, p. 263.

— Experimentelle Beiträge zur Serumtherapie vermittelst antitoxisch und baktericid wirksamer Serumarten. Deutsche med. Wochenschr., 1897, No. 17, p. 262.

— Ueber eine neue Art von künstlicher Immunität. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 1, p. 4.

— Weitere Mitteilungen über Seitenketten-Immunität. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 10, p. 209.

— Pneumokokkenschutzstoffe. Deutsche med. Wochenschr., 1899, No. 9.

— Ueber neue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 18, p. 285.

— Infektion und Autoinfektion. Deutsche med. Wochenschr., 1902, No. 7, p. 117.

— Ueber die Ursachen der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Infektionen. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 27, 1901.

— Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der natürlichen und künstlichen Immunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 173.

— u. Schütze, A., Ueber eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 7, p. 187.

Digitized by Google

Wassermann, A., u. Takaki, T., Ueber tetanos-antitoxische Eigenschaften des normalen Centralnervensystems. Berl. klin. Wochenschr., 1898, No. 1, p. 5.

*— Welche für die Klinik wichtigen Resultate haben uns die bisherigen Forschungen über Hämolysine, Cytotoxine und Präcipitine ergeben? Leyden-Festschrift, Bd. 1, 1902, p. 307.

Wauters, G., Sur la répartition des substances bactéricides dans les organs et sur la filiation des différentes espèces de leucocytes. Arch. de Méd. expérim., T. 10, 1898, p. 751.

Wechsberg, F., Ueber baktericide Heilsera. Wiener klin. Rundschau, 1901, No. 41.

— Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über baktericide Heilsera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 1902, p. 171.

— Ueber die Wirkung baktericider Immunsera. Wiener klin. Wochenschr., 1902, p. 337.

Weichardt, W., Recherches sur l'antispermatoxine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, 1901, p. 832.

— Moderne Immunitätslehre mit besonderer Berücksichtigung der für den praktischen Arzt wichtigen Immunisierungen. Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 2095.

Weigert, Neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie. Verh. d. Ges. deutscher Naturf. u. Aerzte, 1896. Deutsche med. Wochenschr., 1896, No. 40.

— Ergebnisse der allgemeinen Pathologie, 4. Jahrg., 1897.

Weingeroff, Zur Kenntnis des Hämolysins des Bac. pyocyaneus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1900, No. 20, p. 777.

*Weleminsky, F., Ueber die mechanische Gewinnung baktericider Leukocytenstoffe. Prag. med. Wochenschr., Bd, 25, 1900, No. 9/10.

Wendelstadt, H., Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextrakt. Arch. intern. de Pharmacodyn., T. 9, 1901, p. 406.

— Ueber die Vielheit der Ambozeptoren und Komplemente bei Hämolyse. Centralbl. f. Bakt., Originale, Bd. 31, 1902, p. 469.

Wérigo, B., Des causes qui déterminent l'absence de phagocytose dans les derniers stades du choléra des poules chez les lapins. Arch. de méd. expérim., Bd. 14, 1902, p. 156.

*Wernicke, Ueber die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherie-Immunität. Festschrift, Berlin 1895.

Widal, F., et Sicard, A., Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 11, 1897, p. 376.

— et Le Sourd, Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilitrice dans le sérum des typhiques. C. r. de la Soc. de Biol., 1901, 5. oct., p. 841.

— — Le réaction de fixation de Bordet avec les bacilles morts. Ibid. 1901, p. 673.

Wilde, M., Ueber die Absorption der Alexine durch abgetötete Bakterien. Berl. klin. Wochenschr., 1901, No. 34, p. 878.

— Ueber das Verhalten der baktericiden Kraft des Kaninchenserums bei der Milzbrandinfektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901, p. 476.

Digitized by Google

Winterberg, H., Untersuchungen über die Typhusagglutinine und die agglutinierbare Substanz der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 1899, p. 375.

Wright, A. E., and Lamb, G., Observations bearing on the question of the influence which is exerted by the agglutinin in the infected organism. Lancet, 23. Dec. 1899.

Wróblewski, A., Bednarski, B., u. Wojczynski, M., Zur Kenntnis der Einwirkung der Enzyme aufeinander. Zeitschr. f. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 1. 1901, p. 289.

Zeehuisen, H., Beiträge zur Lehre von der Immunität und Idiosynkrasie. Arch. f. experim. Path., Bd. 43, 1899, No. 3/4, p. 259.

Ziegler, E., Schutzkräfte des menschlichen Organismus. Akad. Rede. Freiburg 1892.

Ziemke, E., Zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut mit Hilfe eines specifisc'ıen Serums. Deutsche med. Wochenschr., 1901, No. 26, p. 424.

— Weitere Mitteilungen über die Unterscheidung von Menschen- und Tierblut mit Hilfe eines specifischen Serums. Ibid. 1901, No. 42, p. 730.

Zinno, A., Beitrag zum Studium der Entstehung der Toxine mit besonderer Berücksichtigung neuer Kulturböden mit starker Erzeugung von Toxinen. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1902, p. 42.

Zuelzer, G., Zur Frage der biologischen Reaktion auf Eiweiß in Blut und Harn. Deutsche med. Wochenschr., 1901, p. 219.

Zupnik, L., Ueber experimentellen Tetanus descendens. Deutsche med. Wochenschr., 1900, No. 52, p. 837.

— Ueber den Angriffspunkt des Tetanusgiftes. Wiener klin. Wochenschr., 1902, No. 4, p. 89.

— Erfahrungen über die Gruber-Widal'sche Reaktion und Autoagglutination bei Typhus abdominalis. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 22, 1901, p. 334.

Palm, Beitrag zur Vaccination Schwangerer, Wöchnerinnen und Neugeborener. Arch. f. Gynäkol., Bd. 62, 1901, p. 348.

*Rostoski, Ueber den Wert der Präcipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweißkörper. Münch. med. Wochenschr., 1902, p. 740.

*Müller, Fr., Bedeutung der Autolyse bei einigen krankhaften Zuständen. Kongreß f. inn. Med., 1902.

*Schütze, A., Zur Kenntnis der Präcipitine. Leyden-Festschrift, Bd. 1, 1902, p. 307.

*Levaditi, L'influence de l'anticytase sur les animaux qui reçoivent des hémolysines spécifiques. C. r. d. l. Soc. biolog., 22 mars 1902.

Bergel, Kritische Bemerkungen zu Ehrlich's Toxin- und Antitoxintheorie. Med. Centralbl., Bd. 39, No. 51, p. 865.

*Binda, C., La reazione de Uhlenhuth e Wassermann-Schütze par la diagnosi specifica del sangue. Giorn. di med. legale, nov.—déc. 1901.

*Centanni, E., La citoprecipitina e il sur valore diagnostico. I communicat. Rif. med., 21 e 23 dèc. 1901.

Digitized by Google

*Friedberger, E., Ueber die Immunisierungen von Kaninchen gegen Cholera durch intravenöse Injektion minimaler Mengen abgetöteter Vibrionen. Leyden-Festschrift, 1902.
*Gruber, Max, Ueber die Wirkung baktericider Immunsera. Wiener klin. Wochenschr., 1902, No. 15.

Nicht kontrollierbare oder nicht aufzufindende Litteraturangaben sowie solche, die im Referat nicht mehr berücksichtigt werden konnten, sind mit einem * versehen.

Vollständige Litteraturangaben finden sich:

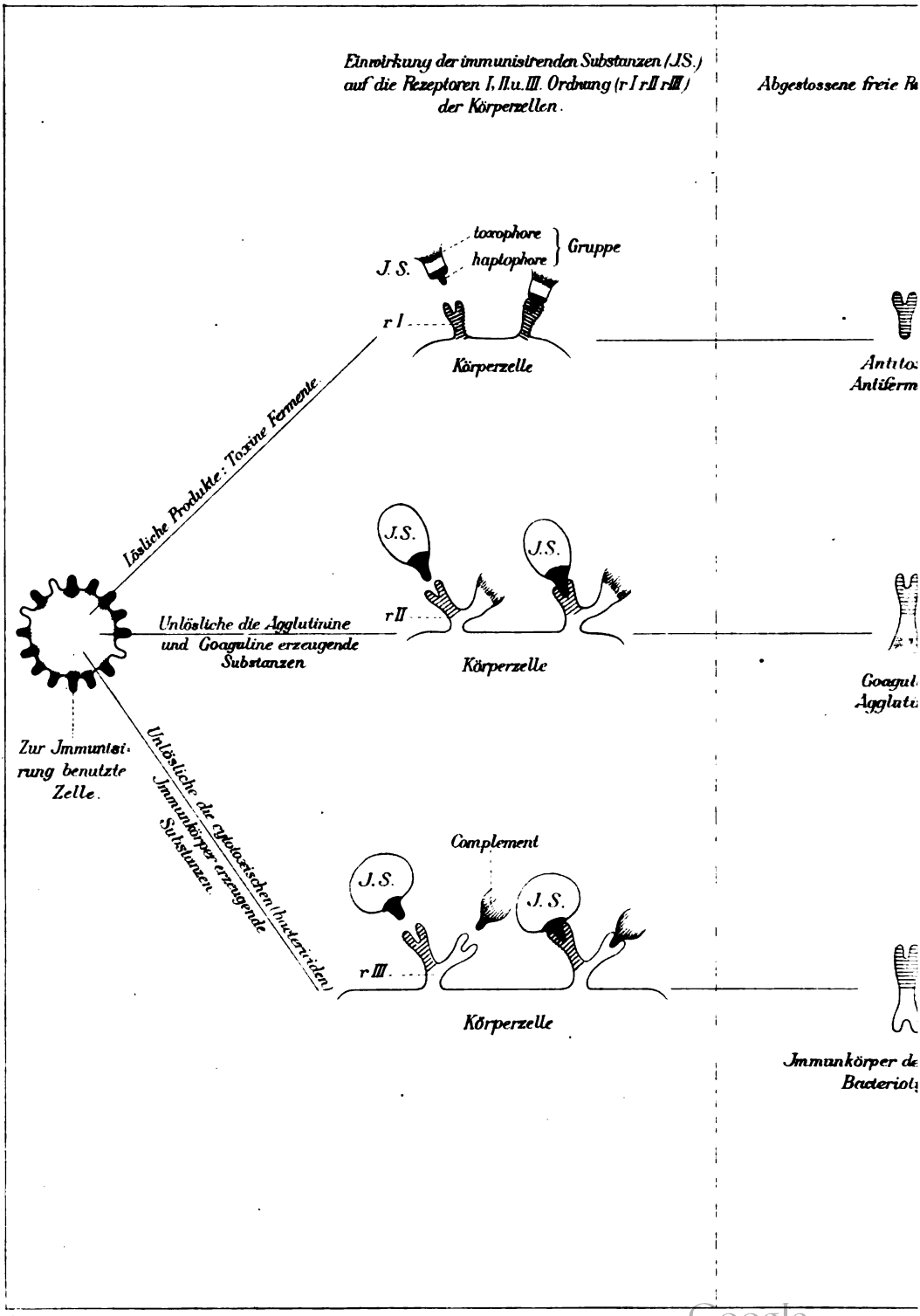
Ueber Immunität bei: Metschnikoff, E., L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901.
Ueber Agglutination bei: Bensaude, R., Le phénomène de l'agglutination des microbes, Paris 1897.
Cabot, R. C., The serum diagnosis of diseases, London 1899.
Köhler, F., Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, 1901.
Ueber Toxine bei: Vaughan and Novy, Ptomains, Leucomains, Toxins and Antitoxins etc., Philadelphia 1896.
Gautier, A., Les toxines microbiennes et animales, Paris 1896.
Duclaux, Traité de microbiologie, T. 2, Paris 1899.
Ueber Serotherapie bei: Marx, E., Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe. Coler-Bibliothek, Bd. 9, 1902.

Kurzgefaßte Darstellungen der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie finden sich bei:

Ehrlich, P., Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Wochenschr., 1901.
Galeotti, I sieri specifici. Lo Sperimentale, Vol. 54, 1900.
Levaditi, L'immunité d'après la théorie des „Chaînes latérales". La Presse méd., 1900, 1901.
Plimmer, A critical summary of Ehrlich's recent work on toxin and antitoxin. Journ. of Path. and Bact., Vol. 5, 1898.
Roemer, Der gegenwärtige Stand der Immunitätsforschung. Deutsche med. Wochenschr., 1901.
Spiegel, Die Ehrlich'schen Theorien über Giftwirkung und Immunität. Therapie d. Gegenw., 1899.
Weichardt, Moderne Immunitätslehre mit besonderer Berücksichtigung der für den praktischen Arzt wichtigen Immunisierungen. Münch. med. Wochenschr., 1901.
Weigert, Ergebn. d. allg. Pathol., 4. Jahrg., 1897.

Digitized by Google

Digitized by Google

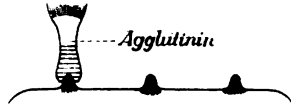


Digitized by Google

Verlag von Gustav

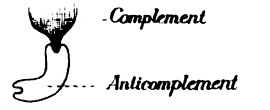
Wirkung der Antikörper auf die löslichen Produkte der Zellen (Toxine) oder die Zellen selbst.

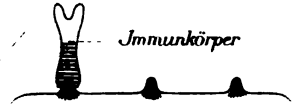
Wirkungsart derdurch Einspritzen von Agglutininen, Haemolysinen etc. erzeugten Antiagglutinine, Antiimmunkörper, Anti-complemente.



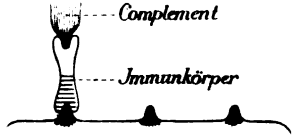
Zur Immunisirung benutzte Zelle

Zur Immunisirung benutzte Zelle

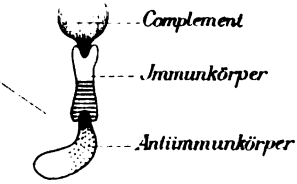




Zur Immunisirung benutzte Zelle



Zur Immunisirung benutzte Zelle



Zur Immunisirung benutzte Zelle

Digitized by Google

Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena

Fischer in Jena.

Digitized by Google

YD 29415

Digitized by Google

Digitized by Google